

预防和管理药品短缺 的基于风险的方法

（翻译自 PDA TR68）

编译：谢永

风云社出品



写在前面：

进入 2015 年随着中国医疗体制改革的逐步深入和制药行业监管的日趋严格，老百姓的用药环境突然变得复杂起来，尤其是近几个月，很多突然发现，以前随手可买到的一些常用的或必需的或廉价的药品从药店、医院消失了，这可能有诸多原因，在这里不便一一阐述，但是药品短缺这一现实问题已经对于老百姓来说已经变得愈发严峻。基于这一原因，编者翻译了本技术报告，此报告是 2014 年发布的，体现了欧美对于药品短缺的高度关注，并提出了预防和管理药品短缺的切实可行的方法，其中很多思路都值得中国的卫生部门、药监部门和企业借鉴，在此将此技术报告推荐给大家，期望能够有更多的药监部门的官员和企业的老板们能够看到此报告，早点引起大家对于药品短缺问题的重视并尽早采取措施降低药品短缺对老百姓医疗安全的影响。

目录

1. 介绍.....	3
1.1. 目的和范围.....	4
2. 术语表.....	4
3. 认识到药品短缺是一个全球问题.....	5
3.1. 定义—药品短缺、有意的中断和医疗上必需的药品	6
3.2. 对药品短缺的报告要求和当前法规的蓝图.....	6
3.3. 由于生产和质量问题导致的药品短缺的管理框架	8
4. 管理职责.....	9
5. 预防药品短缺的基于风险的方法.....	10
5.1. 风险和知识管理的理念.....	11
5.2. 与监管机构互动的重要性.....	13
6. 风险分级模型.....	13
6.1. 风险分级模型的描述.....	14
6.1.1. 第一步：对患者影响的排序.....	15
6.1.2. 第二步：评估短缺的可能性.....	18
6.1.3. 第三步：评估风险优先等级.....	18
6.1.4. 第四步：开发和实施预防风险的控制策略.....	20
6.2. 供应链和价值流程图.....	21
6.3. 管理由于技术老化导致的药品短缺风险.....	22
6.3.1. 老化的工厂、工艺和分析技术的原因和影响.....	24
6.3.2. 老化的工厂和工艺的持续改进.....	25
6.3.3. 分析技术的生命周期管理和持续改进.....	25
6.4. 通过加快批准后的变更来减少药品短缺.....	26
7. 《药品短缺预防和响应计划》	29
8. 由生产和质量问题引起的药品短缺的反应.....	31
8.1. 为监管机构汇总的关键风险指示信息.....	31
8.2. 企业和监管机构基于风险的决策.....	33
9. 结论.....	33
10. 参考文献.....	35
11. 附件 A	37
12. 附件 B	38

1. 介绍

患者每次都能可持续地获得他们需要的安全、有效和高品质的药品跟已经改变了世界范围内患者生存和生活的巨大的治疗进展同样重要。ICH 风险管理的质量指南 ICH Q9 定义伤害是“对健康的损害，包括失去药品质量或可用性产生的损害”（1）。确保药品尤其是医学上没有有效替代品的必需的药品的不间断的可用性和使用是至关重要的。

不幸的是，自从 00 年代早期由于各种原因全球范围的药品短缺已经越来越频繁和严重（2）。随着行业全球化程度的增加，供应链的复杂性也增加了，国际和地区监管期望也继续演变，经济和商业动力也改变了。在不同地理位置的地区和国家的药品短缺背后的驱动因素是多样化的，原因常常是多方面的。原因的范围包括财政、经济和商业经营、增加或未预期到的市场需求、演变的法规期望、生产、质量、GMP、能力、缺乏冗余和供应链问题（2,3）。高百分比药品短缺主要涉及到无菌注射药品尤其在特殊的工厂比如哪些制备有毒（溶瘤细胞的）的产品，在美国多数这些短缺是由于生产和质量问题引起的（4-7）。

供应链中断形成的全球化挑战正吸引着来自制药行业、监管机构、立法者、医疗保健提供者、患者组织和患者的更大关注。药品短缺现在新闻媒体上占据了很大的篇幅。药品短缺问题的立法和监管流程也一直不断发展。2012 年 EMA（欧洲药品管理局）发布了一个关于药品短缺会影响患者的反思文章和一个实施计划（8,9）。2013 年美国 FDA 建立了药品短缺工作组，并发布了一个预防和减少药品短缺的策略计划（10）。向相关监管机构通知潜在药品的短缺在许多国家都是法律要求。提早及时的通知在通过帮助生产企业和监管机构联合采取措施减少供应中断来减少短缺的数量方面有着积极的影响（10）。

企业的高层管理者在确保他们的产品不间断的供应方面有控制并负有责任是至关重要的。他们的决定可能不仅影响一个企业引起短缺的能力，也有可能可以使用应急方式来预防和弥补短缺。质量风险管理的原则是主动预防药品短缺的基本原则，将帮助企业和监管机构做出基于风险的决策。

超越及时通知的要求，监管机构和制药行业现在正承诺用更加主动的方式来避免药品短缺。在 EMA 发表反思文章后，2013 年 10 月 EMA 拥有了许多利益相关方参与的研讨会。从这个研讨会上一个内部药品短缺协会小组组建了在获取由生产和质量相关的中断引起的药品短缺的预防和交流方面的解决方案工作。

- 1) PDA 和 ISPE 受特许建立来发表关于预防由生产和质量问题引起的药品短缺的提案和计划。PDA 和 ISPE 都代表着来自制药行业的个体成员。
- 2) 行业协会 EFPIA（欧洲制药工业协会联盟）、EGA（欧洲仿制药协会）、AESGP（欧洲自我医疗行业协会）和 PPTA 也受特许发表销售许可持有者和监管机构之间协调交流的原则和报告框架。行业协会代表着行业中的企业会员；EFPIA 也代表着欧洲国家国内协会。

1.1. 目的和范围

作为上面提到的内部协会药品短缺项目的贡献者，PDA 开发了这个技术报告。以下主动预防药品短缺的方面将在在报告中展现：

- 1) 一个和管理由生产和质量问题导致的药品短缺的产品层面的整体的基于风险的框架；
- 2) 可以用来评估药品短缺风险和和在药品生产和销售的头尾相连的价值链上实施适当控制措施的风险分流模型；
- 3) 开发产品层面的《《药品短缺风险登记》》和《《药品短缺预防和响应计划》》的模板；

提供在本报告中的框架也支持和有助于销售许可持有者和生产商符合美国联邦食品药品化妆品法案 506C (11) 和 EU GMP 指令 2003/94/EC 条款 13 的要求 (12)，以便通知相关监管机构药品短缺事件。

PDA 开发预防和管理药品短缺基于风险的方法开始于 2012 年是 PCMO (生产操作上典范的改变) 项目的一部分。基于风险的方法的概述 2014 年 4 月发表在 PDA 来信的文章中并在此报告中详细地阐述。PDA 也在 2014 年九月举办了一个药品短缺问题的研讨会；此次研讨会的关键成果已经整合到此技术报告中。另外，PDA 的第 54 号技术报告的系列最佳实践和案例研究文件，《制药和生物技术行业生产中质量风险管理的应用》(14) 提供了如何应用质量风险管理来管理在生产、供应链和第三方 (比如供应商，合同生产商) 操作中的产品质量风险的详细指导和实践应用方法。PDA 第 59 号技术报告《在生产监控中使用统计学方法》描述了在质量控制和生产中使用统计学工具的额外的基于风险的活动 (15)。

2. 术语表

术语	定义
关键性	表达给出的对这些项目的影响的重要性的项目 (比如产品、工艺、设备、参数) 的分级，所以应该被控制或监控以确保产品质量、安全或有效。
药品预防和响应计划	一个提供前瞻性预防药品短缺和在短缺事件发生时响应的结构化的行动计划。
药品短缺风险登记	可能导致药品短缺的风险、相关风险等级、风险控制措施、责任人、状态、完成时间和采取适当风险行动后的残留风险方面的信息的单一来源。
伤害	对健康的损害，包括可能来自产品质量或可用性丧失产生的损害。
知识管理	获取、分析、储存和传播产品、生产工艺和成分相关的信息的系统化方法。
生命支持或生命维持药品	生命支持或生命维持是用于描述对于延续人的生命很重要的身体功能的恢复或延续至关重要的产品或生产量信息。(17)
有意的中断	有意的中断是生产商在生产上做出的变更，此变更相当有可能导致药品供应的减少，供应的减少不可忽视并会影响生产商交付订单或满足药品预期的订单的能力。有意的中断不是由于比如日常维护的问题导致的生产上的中断和也不包括只要生产上期望就可以在短期内重新开始生产的生产上的非重大变更

术语	定义
医疗上必需的药品	医疗上必需的药品是用于诊断、治疗或预防严重疾病或医疗状况并没有其他药品被证明可以适当地替代或被相关监管机构确定的可接受的替代药品的工艺不足
潜在药品短缺	潜在的药品短缺是如果没有正确地处理和控制可能导致一个药品的供应中断的内在或外在情况的发生（单者或两者的组合）。这种潜在药品短缺经常会起因于特殊原因的问题。（18）
质量风险管理	在产品生命周期内对药品质量的风险评估、控制、交流和回顾的系统过程。
残留风险	风险控制措施已经实施后还存在的风险（1）
风险	伤害发生的可能性和伤害的严重性的组合（1）。
基于风险的药品短缺的分级	一个基于对患者的关键性和影响为管理药品短缺风险评估和指定优先级的过程。
风险优先等级	基于组合 a) 产品的质量用途和产品不可用对患者的影响 b) 替代药品的可用性, 3) 短缺的可能性来为风险指定的相关优先排序。
价值流程图	通过使用价值流的方式来记录、分析、理解和改进需要为客户生产产品或提供服务的信息或物料流程的一种工具。

3. 认识到药品短缺是一个全球问题

本节设计了药品短缺的问题。药品短缺管理的主要目标是预防对患者的伤。在任何情况下保持供应的连续性以便所有患者每次都能收到为了控制他们病情需要的药品都是非常重要的。当作出与药品供应或生产相关的决策时都应考虑潜在的药品短缺的风险。此技术报告提出了由生产和质量问题引起的药品短缺如何被预测并在产品层面上使用基于风险的方法来避免。

有全球影响并需要多个监管机构来管理的药品短缺的案例是 2008 年至 2009 年的“巨大的乙腈短缺”。乙腈是用在药品提交批准的许多分析程序和 API 生产的化学反应中的一种溶剂。这种溶剂的主要两家生产商都在中国的同一个地区，由于 2008 年夏季奥运会需要减少空气污染他们被要求停止生产乙腈。2008 年 9 月后的几个月内，在德克萨斯州的乙腈生产也因为墨西哥海湾的飓风而中断。这些事件引起了几种 API 和药品的短缺。仅仅少数企业意识产品将停产一年所以提前建立了他们产品的库存。大多数监管机构接受了短期内的替代的分析方法。美国 FDA 也允许在批准的注册申请（NDA 或 ANDA）中的现有的经过验证的检测方法的变更以适应用更少的乙腈或者用乙腈的替代溶剂并允许这个在年度报告中作为微小变更处理以便已下发药品注册申请和变更符合 FDA 在行业指南中的关键陈述。“已批准的 NDA 或 ANDA 的变更（19），和美国联邦法规 21 CFR 314.74（d）（2）（vii）（20）。

在药品短缺的实例中展示的例子可能非常突然就发生了并很难预测到原因。因此，对企业和监管机构共同来说就是要尽力去预计潜在的药品短缺并避免他们发生。通过论坛和联盟改进的监督和交流，比如 [Rx-360](#)（21），这样的实例可以帮助管理普遍的影响。

3.1. 定义—药品短缺、有意的中断和医疗上必需的药品

尽管单独的国际上统一的定义“药品短缺”、“有意的中断”和“医疗上必需的药品”并不存在，但是已经发布这些术语的各种定义。FDA 定义药品短缺是“在美国药品需求或计划的需求超过了药品的供应的一段时间。”(22) 总之，FDA 药品短缺官员 (DSS) 的工作重点在对公众健康有重大影响的医疗上必需的产品 (17,22,23)。EMA 描述药品短缺是“生产供应链的中断”(8,9)。另外，个别欧盟国家对药品短缺有自己的定义。

在术语的定义上也有差异比如“医疗上必需的药品”和“关键的药品”、FDA 也定义医疗上必需的药品是“用于诊断、治疗或预防严重疾病或医疗状况的药品，这种药品被 FDA 判定是没有其他药品可以替代的或者药品短缺官员确定的可接受的替代药品没有足够的供应。已批准药品的核准适应症外的用途、销售的未批准的药品和临床试验的新药可能考虑是医疗上必需的。患者独自的不便是分类药品成为医疗上必需的一个不充分的理由。”(22) 当前 EMA 在“关键药品”的定义上的想法也是基于两个指标：治疗用途和 EMA 确定的集中授权药品 (CAPs) 或由成员国确定的非集中授权药品的依赖于国家层级的供应形势的替代药品。

上面提到的术语的定义在供应链中不同的利益相关方的很多方面也是变化的(销售许可持有者、监管机构、销售商、批发商、供应商、患者)。然而，这些定义的概念都是一致的都是基于确保避免对患者的伤害的不间断供应的基本重要性。

为了达到次技术报告的目的，已经用到下列定义“潜在药品短缺”、“有意的中断”和“医疗上必需的产品”：

- 1) **潜在的药品短缺**是如果没有正确地处理和控制在可能导致一个药品的供应中断的内在或外在情况的发生(单者或两者的组合)。这种潜在药品短缺经常会起因于特殊原因的问题。(18)
- 2) **有意的中断**是生产商在生产上做出的变更，此变更相当有可能导致药品供应的减少，供应的减少不可忽视并会影响生产商交付订单或满足药品预期的订单的能力。有意的中断不是由于比如日常维护的问题导致的生产上的中断和也不包括只要生产上期望就可以在短期内重新开始生产的生产上的非重大变更 (18)。
- 3) **医疗上必需的药品**是用于诊断、治疗或预防严重疾病或医疗状况并没有其他药品被证明可以适当地替代或被相关监管机构确定的可接受的替代药品的工艺不足。

3.2. 对药品短缺的报告要求和当前法规的蓝图

向相关药监机构报告潜在的短缺是法规要求。在美国联邦食品药品和化妆品法案 506C 节中规定了产品中止生产商通报的要求 (11)。FDASIA(美国食品药品监督管理局安全和改革法案)中标题 X 在 2012 年七月颁布用来处置药品短缺；它也带来条款 506C 的修正来要求向美国国会每年报告药品短缺 (24)。在欧盟 EU GMP 指令 2003/94/EC 的条款 13 中定义了销售许可持有者在通报潜在药品短

缺的法规要求（12）。另外，欧盟人用和兽用药品 GMP 指南第 4 卷第 5 章也在 2014 年 8 月升版在第 5.71 节引入了通报供应限制的要求（25）。其他监管机构（比如个别欧盟成员国、加拿大药监局、瑞士药监、TGA 等）也正在这点上提出监管要求。

当药品短缺报告的要求和报告机制因不同监管机构而多样化也受制于各种法规要求时，对短缺信息的可见性的期望最近几年增加了。许多监管机构在他们的网站上发布当地的药品短缺信息。在美国，FDA 药品短缺数据库提供了当前和已解决的药品短缺和中止的列表（26）。另外，美国药师协会通过他们的网站提供了药品短缺和管理它们的信息（27）。信息包括当前短缺、购买不到的药品、可购的没有实现商业化生产的药品、已解决的短缺的清单以及如何报告短缺。加拿大药监局也有一个药品短缺数据库（28）。另外加拿大药监局也提供一个多利益相关方工具包为供应链中关键的角色提供在特殊阶段和供应链中处置药品短缺的策略和工具（比如生产商、团体采购组织、销售商/批发商/进口商、省/区域/地方药监机构、医院药房/药剂师、社区药房/药剂师、医疗健康专家和联邦政府）（29）。在英国与具体有缺陷药品相关的供应问题可以在缺陷药品报告中心的网站上报告（30）。在德国，药品和医疗器械联邦研究所在 2013 年 4 月开发了一个数据并公布在其网站上；药品短缺的信息由行业自愿输入数据库中（31）。其他监管主体，比如瑞士药监局，也在其出版刊物上交流这些信息，也描述了实施来控制这些短缺的措施（32）。在某些国家，药师联合发布药品短缺的列表或者报告。例如，在荷兰，荷兰皇家药师协会在 Farmanco 网站公布了由药师、批发商和供应商提交的万一发生药品短缺对药品可用性采取的行动的信息（33）。报告的信息包括引起可用性缺乏的可能原因、预计可用的日期、潜在替代药物和替代治疗方法。

当前不同国家报告要求和方法的差异使得药品短缺数据的有意义的比较或甚至量化全球或地区层级的问题成为挑战。EFPIA、EGA、AESGP 和 PPTA 已经联合开发了一个潜在药品短缺的协调交流的框架，包括协调向主管部门通报由于质量和生产问题产生的药品短缺的触发点（34）。此文件也提供了一个来自 EMA 和某些欧盟成员国的详细的提供药品短缺信息的当前信息系统的清单（34）。

在美国，国会立法规定由 FDA 采取行动响应药品短缺。FDA 的“预防和减少药品短缺的策略性计划”在 2013 年 10 月发布（10）。它为生产商制定降低策略，比如潜在药品短缺时迅速通报 FDA 以便生产商和 FDA 可以联手通过以下步骤来减少供应中断：

- 1) 若有可替代治疗方法，拓展或激活替代治疗方法的供应商；
- 2) 加快对新生产场地、供应商和质量标准变更的检查和注册审核；
- 3) 在其他国家批准的类似产品的限制出口方面行使监管权力；
- 4) 与生产商一起处理可能导致供应中断的质量问题。

FDA 药品短缺策略计划的另一个要素重点是预防策略，比如为生产和质量改进提供主动激烈和使用基于风险的方法尽早识别和预防生产和质量问题。

《FDA 提交国会的报告》和《某些药品或生物制品的生产的永久中止或中断》(17,23) 概述了美国关于药品短缺的讨论和行动。这些文件提供了如何在美国和波多黎各管理药品短缺以使对患者影响最小化的适当的指南。

2012 年 EMA 发布了《由生产/GMP 符合性问题引起的药品供应短缺的反思录》(8) 和支持性的行动列表《由生产/GMP 符合性问题引起的药品供应短缺的反思录, 实施计划 2012-2015》(9)。实施行动包括建立一个集中授权产品 (CAP) 和非集中授权产品的内部目录、开发一个帮助各国主管当局决定什么时候需要 EMA 协助评估和响应的决策树、对供应紧张的报告要求的分类和建立处置短缺报告的程序。

与潜在短缺尽早通报监管机构的强制要求相结合的增加目前和已解决短缺的透明性已经允许监管机构和销售许可持有者一同更积极地来在导致供应中断前提前控制与预防潜在的药品短缺风险。这已经在最近一两年对药品短缺有所贡献了。

尽管不是所有的药品短缺都会导致患者伤害, 监管机构也力图确定影响患者的短缺和可能会导致患者伤害的“未遂事件”的原因。此工作的目标是为了主动地实施可以预防再发生的行动。因为这个原因, FDA、EMA 和几个其他监管机构也都正把药品短缺当做“危机”, 法规也在连续发展来提高对短缺的关注、敏感性和响应。

3.3. 由于生产和质量问题导致的药品短缺的管理框架

药品短缺的潜在原因是复杂的。Birgli 报告了识别药品短缺的三个原理类型的原因—经济的、商业的和生产供应链问题 (2)。虽然环境和经济政策通常关注的是处理相关话题的赔偿, 但通过从头到尾的产品价值链来控制对药品可用性的风险也是非常重要的。在这个价值链中, 生产是一个关键步骤。所以, 努力必须集中在不间断生产/销售商, 最小化包装药品不可用的风险。此技术报告也聚焦于处理在从头到尾的产品价值链中由生产和质量问题导致的短缺。

在产品价值链或供应链的背景下, 每当 API、辅料、API 起始原料、试剂、溶剂、组件甚至包装材料不能满足生产工艺需要时药品短缺就开始了。这个可能是由于许多原因包括生产、质量和 GMP 符合性问题、生产能力不足以满足增长的产品需求、缺少冗余、供应链的复杂性、不断发展的法规要求包括与实施它们相关的复杂性和动态的市场条件而产生的。影响供应链稳健性和限制企业快速重新获得的国家或地区特殊的进口检测的要求额外增加了复杂性。这可以潜在使“未遂事件”转变成实际的药品短缺。生产和质量问题常常作为药品短缺的原因被列出。在这种情况下企业自己或是监管机构确定的相关因素比如直接物料的供应、厂房/设备的技术操作、设备不可用、新的要求、GMP 或法规符合性的结果可能会产生短缺

作为与 EMA 合作发起的内部联合药品短缺项目的一部分, PDA 和 ISPE 已经以互补的方式协同他们的努力推进生产和质量问题导致的药品短缺的预防。企业在持续供应药品的同时要集中精力在

日益增加的全球复杂性的环境下的有效生产上。ISPE 在 2014 年 10 月发布了药品短缺预防计划，提供了全面的基于系统的预防药品短缺的框架（35）。

本技术报告提供了一个产品层面上的预防和管理由生产和质量问题导致的药品短缺的全面的基于风险的框架。基于风险的方法正被越来越广泛地期望、接受并整合进入法规和法规监管机制中。然而，行业和监管者仍然处在对这些基于风险的方法的适当和一致的应用和动态使用的学习过程中。

此技术报告为《药品短缺风险登记》和《药品短缺预防和响应计划》（见附件 A-B）提出了一个实用的风险分流模型和模板。企业可以直接利用报告中提供风险分流模型和模板为企业产品的文件夹建立《药品短缺风险登记》和为医疗上必需的药品建立《药品短缺预防和响应计划》。此技术报告另外还支持有助于销售许可持有者和生产商符合美国联邦食品药品化妆品法规（11）506C 节和欧盟 EU GMP 指令 2003/94/EC（12）条款 13 的要求，以便向相关监管机构通报药品短缺事件。

4. 管理职责

药品生产企业的兴趣主要都在经济上可持续的方式开发、生产和制造患者可用的药品和生化药品。一旦监管机构批准，药品就应可用供应就不会中断。销售许可持有者企业的高层管理者在可能影响企业产生、预防药品短缺和恢复供应的能力的决策方面负有责任。销售许可持有者的管理层在确保他们的药品在需要的数量和正常水平的质量上的可用性方面也负有责任。

为了确保连续地供应，对管理层来说重要的是要确保法规和 GMP 符合性和一个始终保持和不断增强的稳健的质量文化。

质量文化的要素包括：

- 1) 要求的行为；
- 2) 决策（考虑药品的可用性）；
- 3) 预测和避免药品短缺的主动的风险管理；
- 4) 人们可以自由讲出问题所在的环境；
- 5) 改进的机遇和持续改进的利益（技术、系统和工作方式）。

保持在所有地点和职能模块都符合新出现的 GMP 是确保不间断供应的先决条件。高层管理者在保持监管机构管辖的生产场地或其他区域最低限度地符合 GMP 和相关法规要求和/或承诺方面有最终的责任。在不符合被企业雇员自己、内部审计或监管机构检查发现的地方，应尽所有努力来纠正和确保符合性。

如果新的法规要求有潜在阻止企业生产药品或放行产品给患者的可能性，高层管理者有责任去发起与有关监管机构的对话。对话的目的应该是达成一个考虑了患者安全因素、GMP 和法规符合性、药品可用性、技术能力和商业上可持续运作的可行的解决方案。

现在也期望针对持续改进质量性能和超越符合 GMP 的现代的质量原则可以完全地整合进商业

运作中。

高层管理者有许多方式可以确保不间断地供应和可以收到潜在供应问题的早期警告。此技术报告通过提供一个结构性的方法帮助高层管理者获取使用风险分类模型的大局观。企业可以指定一个客户服务代表来监控可能导致药品短缺的问题（比如列举在第 3.3 中的）。这个角色类似于内审员或风险管理员。他们的评估将提供对必须理解的对药品短缺对业务的风险的及时的信息的管理。这样的职责将会很有价值因为药品短缺的原因是非常多样化的，会来源于产品质量、GMP 和法规符合性、生产能力和原材料问题到不断增长的销售和要求、生产厂房可靠性不足、缺乏冗余或商业和经济原因变动。

一旦管理层有关于短缺的信息，就必须制定一个处置药品短缺风险的行动计划并做出如何管理资源和（潜在）如何投入资金来确保合适的能力和冗余的基于风险的决定。

5. 预防药品短缺的基于风险的方法

重点关注患者安全的预防和管理药品短缺的全面的方法是很重要的，因为在系统和产品层面有多方面要素在短缺事件中单独或一起发挥作用。

在产品层面，对生产和销售的价值链的从头到尾的了解可以提供理解和实施从头到尾控制的能力。

在系统层面，适当的监督和稳健的质量体系可以确保符合适用的法律和法规。也应建立机制来提供潜在短缺的早期警告信号、评估潜在原因、驱动目标生产和产品质量改进（包括引入新技术和创新）和推动与关键利益相关方的交流。另一个基本要素应该：确保强力地管理责任；培育一个可持续发展的质量文化来鼓励员工自由发言；建立起在药品生产中改善关系和达到卓越的人员技能和能力；建立用正确量度追踪操作和质量性能的管理模型（35）。

作为稳健的质量体系的一部分，企业应该应用风险管理原则（1）和知识管理能力来实现以下目标：

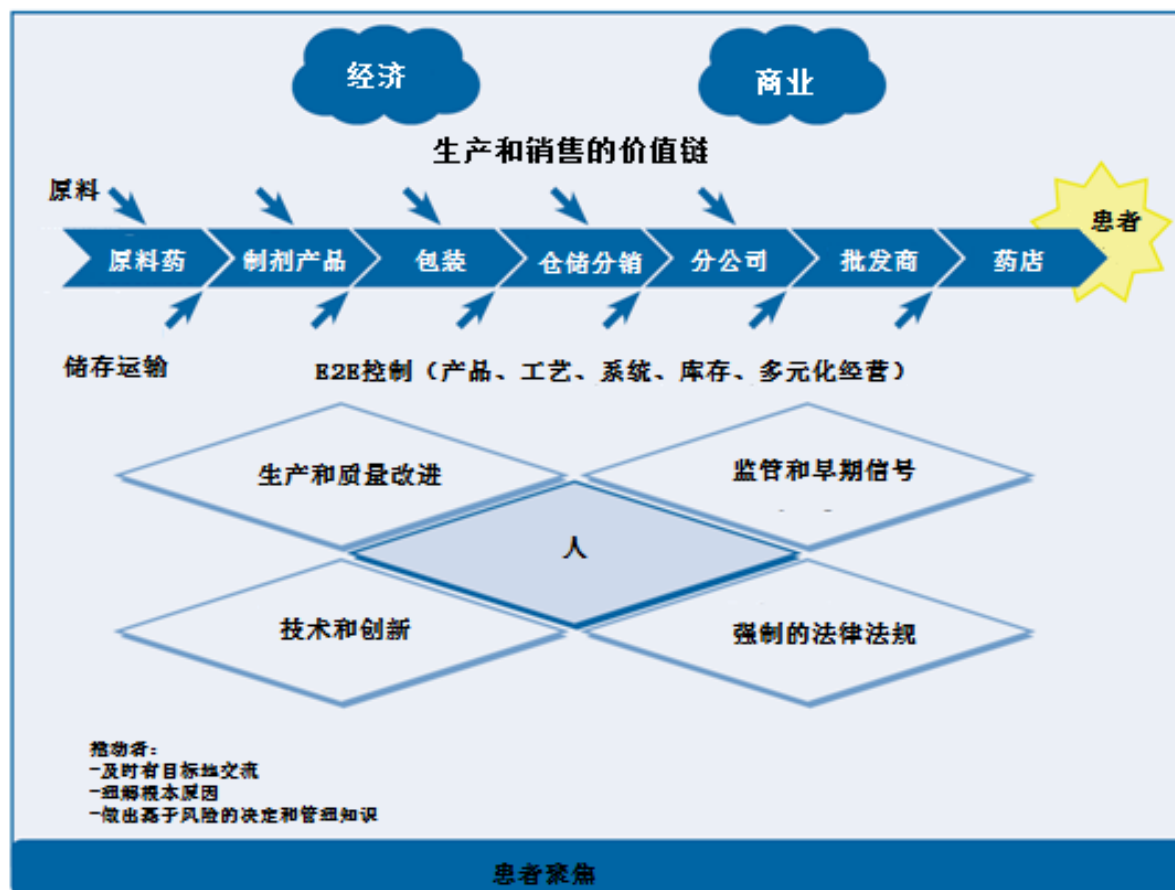
- 1) 主动识别和控制药品供应中断的风险；
- 2) 对他们的产品实施临床/安全风险评估；
- 3) 帮助企业 and 监管机构做出为了控制和降低对患者的伤害响应药品短缺的基于风险的决定。

基于风险管理原则、知识管理和对短缺事件相关的临床的良好理解的获知的和及时的决定让企业有机会主动管理和预防药品短缺。当药品在生产供应链中变得无法预计不可用时，基于风险的决策可以帮助企业在短缺变得严重前给监管机构及时提供关键的指示风险的信息（34）。

除了内部风险和知识管理外，有生成关于企业产品的市场可靠和最新的知识的系统也是很有帮助的（比如需求趋势、用量、市场共享数据）。信息的组合体在企业 and 监管机构为了响应短缺决定需要的行动方面也非常有用。它可以帮助双方理解短缺的临床风险、和医疗健康服务提供者交流什

么建议和为了快速响应药品短缺需要采取什么措施。竞争者产品和替代的治疗药品的供货状况的信息对于处置与问题相关的短缺也是重要的,尽管有时这种信息由于保密的考虑可能不是经常随手可得。当替代产品的供应(如有这些)可能增加用于将对患者的影响最小化时,这种信息可以用于短缺的事件的实例。

图 5.0-1 描述了在首尾相连的产品、工艺、系统、库存和预防和管理药品短缺的多样化的控制方面的产品价值链层面上首尾相连的全面框架的关键组成部分



5.1. 风险和知识管理的理念

按照 ICH Q10 (1,16) 质量风险管理和知识管理是制药质量体系的“引擎”。作为引擎,质量风险管理和知识管理想要促进质量系统的所有要素的实际整合“以增强世界各地药品的质量和在公众健康上的可用性”(16)。

生产工艺和首尾相连的供应链的基础知识对于药品短缺风险的识别、评估、控制和回顾的风险管理是必需的。一旦风险被识别和评估,适当的风险控制措施可以被实施用来在导致实际的药品短缺前消除或降低潜在药品短缺的风险。当然不是所有危害都是可以预期的;在这种情况下,一旦关于危害的新信息成为可用的,风险回顾行为就可以确保及时评估和风险控制措施的实施。

知识管理通过促进在生命周期中获取产品和工艺知识来支持质量体系(16)。关于工艺性能和产品质量监控系统的知识的可用性可以增强工艺理解(16)。另外,ICH Q10 提倡在贯穿产品开发

的工艺和产品监控以便信息能够被用来建立生产的控制策略（16）。最后，工艺性能和产品质量的管理审核应该确定持续改进的适当的措施，比如知识的获取和传播（16）。

大多数企业有当药品短缺发生时响应的机制。可是这些机制可能不全面或没有完整进公司的程序中。管理（潜在）药品短缺的全面的方法应该包含：1）快速和充分响应短缺的能力；2）预测药品短缺触发点和风险和为建立控制风险和预防短缺的机制的框架。EFPIA 的《降低药品短缺风险的良好规范指南》描述“良好规范”模型是一个公司采用来预防和/或管理潜在药品短缺状况的模型。

一个公司的质量风险管理方针和相关程序应该处理产品质量和产品可用性背景下的对患者安全的风险。在一个公司质量风险管理方针中典型的排序水平包括对 GMP 和法规符合性风险和基于产品质量的患者安全风险的排序。表 5.1-1 提供了整合产品质量和产品可用性考虑进患者安全风险排序中的一个排序的尺度的例子。

表 5.1-1 风险排序的例子—整合了产品质量和产品可用性的患者安全排序

风险排序	对患者的风险（产品质量和/或产品可用性）	GMP 符合性的风险
高	<ol style="list-style-type: none"> 1) 不可挽回的患者伤害或死亡 2) 医疗上必需（生命支撑或生命维持）产品 	<ol style="list-style-type: none"> 1) 同意判决书或警告信 2) 收回 GMP 证书或生产许可 3) 关键监管机构缺陷或重复的检查缺陷 4) GMP 系统的系统性崩溃 5) 召回
中	<ol style="list-style-type: none"> 1) 可逆的患者伤害 2) 用于急性短期或慢性长期产品适应症的产品的短缺 	<ol style="list-style-type: none"> 1) 主要的健康机构的缺陷 2) 高的投诉率
低	<ol style="list-style-type: none"> 1) 没有产品或患者影响 2) 没有短缺或存在多种可用的来源不是医疗上必需的产品 	<ol style="list-style-type: none"> 1) 微小缺陷 2) GMP 的微小偏离

除了可能导致产品质量或患者安全影响的生产和质量问题外，当产品质量或患者安全不被影响时可能有 GMP 或法规符合性问题的实例。在处置可能潜在负面影响产品放行的 GMP 或法规符合性问题或偏差时，对企业来说重要的是快速识别药品短缺的潜在的问题和确定降低其风险的解决方法上工作。因此，重要的是管理偏差的员工的培训也包括与一旦问题进一步发展有潜在供应影响评估相关的方面。建立逐步增强这些 GMP 和法规符合性问题至适当的管理水平的机制也是很重要的，因为解决方案常常需要资源配置和替代品的识别。企业常常在内部处置这些问题，但一旦有药品短缺的潜在风险和解决方案在短期时间表中无法实现相关的监管机构就应该参与进来。

知识管理的流程应该遵循按照 ICH Q9 的质量风险管理流程 (1)。理解和管理风险提供了用于适当预防和管理在持续基础上的风险的知识。因此, 在 PDA 第 54 号技术报告《制药行业和生物技术行业制造过程中质量风险管理的应用》解释的质量风险管理流程是理解和实施适当的知识管理的基础 (14)。在这个背景下重要的是要理解可用的知识可以回答哪个问题和谁需要知识来帮助预防和管理风险, 包括药品短缺的风险。因此, 基于产品、生产工艺、价值链和质量体系整体有效性的可用的知识的质量风险的理解形成了所有实施的努力和消耗的资源的基础。没有这些基础的理解, 与风险相关的活动和知识管理可能会没有成效。

5.2. 与监管机构互动的重要性

对销售许可持有者来说向监管机构通报任何潜在药品短缺是法规要求 (11, 12)。所以当预期有供应上有意的中断时应该尽早在制药企业和相关监管机构间相互交流。与药品短缺相关的法律和法规正在不断地发展并定义和分类行业和监管机构的关于确保对患者的药品供应不中断的职责。

监管机构通常更喜欢参与药品短缺管理和响应的几个方面。例如, 他们可能想去:

- 1) 监督企业是如何管理短缺的。
- 2) 答应相同产品或替代产品的其他生产商增加他们产量。
- 3) 在各个利益相关方包括购买药品的患者、医疗专业人员和政府机构中协调行动和响应短缺。
- 4) 确保采取充分的纠正措施去预防再次发生。

在高水平上, 监管机构可能希望营造一个供应链变得更加稳健和短缺一般都可以避免的环境。但是监管机构在这个领域的主要目标是保护患者健康和药品的可用性。

监管机构常常对短缺使用一个基于风险的方法。例如他们参与现在或在不久的未来可能会影响患者的短缺的管理和响应。重要的是要注意监管机构并没有资源去更加紧密地参与短缺的所有事物。风险评估可以帮助识别需要他们关注的短缺。为了预防短缺再次发生监管机构和企业都有兴趣去理解甚至是对患者人群有很小/没有影响的短缺发生的原因。

知道哪些短缺可能影响患者和哪些可能不会需要仔细分析, 在不同国家之间这种状况可能会变化。基于生产和供应过程的稳健的知识管理的稳健的风险评估和与监管机构积极及时的对话将有助于这个决定。

6. 风险分级模型

管理由生产质量问题引起的药品短缺的风险的预防性方法包括一个叫做“分级”的风险评估方法。分级的方法允许一个对药品短缺风险的快速和容易的评估和对主动药品短缺管理的行动(风险控制)进行优先分级。不是所有产品都需要主动的药品短缺管理; 仅仅那些对患者有最高风险的需要相当层级的努力并策划以确保供应是足够的并确保风险计算的“可用性”要素得到评估和适当地管理。在本节中建议的方法和工具旨在帮助决定产品是否需要主动的《《药品短缺预防和响应计划》》。

正如在第 5 节中讨论的一样,企业应该有稳健的质量风险管理和知识管理系统来预防(主动的)和响应(被动的)药品短缺。

药品短缺的主动的质量风险管理应该涉及以下内容:

- 1) 基于药品的适应症和患者的需求对每个药品进行关键性分类;
- 2) 通过主动识别和评估可能带来短缺的风险(对质量、符合性和供应)建立《药品短缺风险登记》(可能导致药品短缺的信息的单一来源)并定期回顾这个《药品短缺风险登记》。《药品短缺风险登记》应该提供以下信息并定期更新和回顾(见附件 A 《药品短缺风险登记》的模板):
 - a) 产品潜在药品短缺风险的描述(包括风险的来源);
 - b) 可能影响的国家/地区;
 - c) 风险水平;
 - d) 风险控制措施,负责人,到期时间状态,和
 - e) 将触发尽早和及时响应潜在短缺的关键风险提前和滞后指数(包括在批次放行或满足产品要求的能力上的未遂事件)
- 3) 通过完成在风险控制计划中基于关键性确定的风险控制措施确保及时降低和管理风险。在风险控制计划中处理的问题可能包括:
 - a) 存货和安全库存计划;
 - b) 使用来源策略(比如双重来源)的需求和供应计划(所有相关市场);
 - c) 生产和销售能力计划(能力储备);
 - d) 替代治疗药品的可用性,和
 - e) 监管机构加速批准后变更的审批。
- 4) 至少为医疗上必需的,生命支持或生命维持药品建立一个《药品短缺预防和响应计划》(见附件 B 《药品短缺预防和响应计划》模板)

以及时有效的方式响应和传播关于潜在药品短缺的信息对于医疗上必需的、生命支持或生命维持的治疗特别重要。由于某些短缺需要迅速处置,所以事先建立和结构良好的药品短缺响应计划在展示一个用来使短缺的影响最小化采取的措施的清晰的路径非常有价值,也可以结束短缺并快速使产品供应恢复到原始状态。

6.1. 风险分级模型的描述

风险分级方法使用典型的预危害分析(PHA)的方法(1),在收集了关于潜在或真实的药品短缺的信息后这种方法会使过程十分简单。四步 PHA 分级方法用于评价风险三要素之间的关系—产品的治疗用途、替代品的可用性和发生的可能性,以便确定药品短缺的风险。分级过程的步骤的描

述在以下的图 6.1-1 中：

- 1) 基于质量用途和替代品的可用性来识别风险水平（对患者的影响）；
- 2) 确定产品的药品短缺的可能性；
- 3) 基于对患者的影响和产品的药品短缺的可能性的组合确定风险优先等级；
- 4) 基于风险优先等级计划和实施建议的对已评估的产品的风险控制措施。

描述在这里的分级方法整合了关键词的使用。关键词风险评估设计方法是很简单的。与其使用非常普通的主观的术语来描述用在分级模型中三个要素的每个要素的优先等级（比如高、中、低的严重性），不如使用离散的信息让评估聚焦在产品信息上而避免耗费太多时间讨论“高”、“中”、“低”的定义。表 6.1-1 展示了关键词是如何用来给模型中三要素来指定一个优先等级的。

表 6.1-1 在风险分级中使用的关键词

风险	产品的治疗用途	替代药品的可用性	短缺的可能性
高	生命支持或生命维持	没有替代药品存在	高短缺可能性
中	急性短期或慢性长期	有替代药品存在：相似的疗效	中短缺可能性
低	其他适应症	需要的产品都存在但有其他用途	低短缺可能性

PHA 分级方法基于上面描述的所有的三个药品短缺风险要素来为产品指定风险等级。

图 6.1-1 中的分级模型和逐步分解的细节将在后面进一步描述。

6.1.1. 第一步：对患者影响的排序

企业可以从用治疗用途对产品分类中获益，这将使在管理他们组合产品短缺的风险中应用基于风险的方法成为可能。指示短缺对患者的影响的严重性的风险等级基于两个因素的结合来指定；表 6.1.1-1 中显示的产品的治疗用途和替代产品的可用性。

1.确定对患者的影响		替代药品的可用性			
		没有替代药品存在	有替代药品存在：相似的疗效	需要的产品都存在但有其他用途	
治疗用途 & 如果无可用药品的后果	医疗上必需的药品，生命支持或生命维持	如果患者不用该药品治疗会有致命的或严重不可逆的伤害	风险等级 A	风险等级 A	风险等级 B
	急性短期或慢性长期	如果患者不用该药品治疗会有严重伤害但	风险等级 A	风险等级 B	风险等级 C

	可逆			
其他适应症	如果患者不用该药品治疗会不方便	风险等级 B	风险等级 C	风险等级 C

2. 在每个风险等级考虑药品短缺可能性和避免的方法



3. 定义优先级		短缺可能性		
		高	中	低
治疗用途&如果药品不可用的后果	风险等级 A	风险优先级 1	风险优先级 1	风险优先级 2
	风险等级 B	风险优先级 1	风险优先级 2	风险优先级 3
	风险等级 C	风险优先级 2	风险优先级 3	风险优先级 3

4. 分级输出：《药品短缺预防和响应计划》



风险优先级	建议的控制
等级 1	1) 适当的存货和安全库存管理 2) 有更高生产能力储备的多地采购 3) 供应商管理控制（见 TR54 的第 5.4 节） 4) 供应链/运输线安全、业务连续性和交流计划 5) 扩展的价值流程图（VSM）
等级 2	1) 考虑多地采购 2) 价值流程图（VSM） 3) 主动的存货管理 4) 工艺能力和稳健的执行（使用质量量度）
等级 3	通常为可接受的风险等级

“医疗上必需的药品”和“生命支持或生命维持药品”定义在第 3 节中提供。这些产品有基于患者对这些药品的需求的最高的关键性，所以它们短缺会产生最大的风险。确保始终不间断并可靠地为所有需要的患者供应这些产品是关键，所以稳健的控制必须在现场主动地管理这些药品短缺的风险。用于治疗急性短期疾病或管理慢性长期疾病（比如帕金森病、糖尿病或多发性硬化症）组成了基于适应症的产品关键性的下一个等级。尽管这些产品的关键性与生命支持或生命维持的治疗不在相同的等级上，这些药品较长时间不可用也可能伤害患者；所以不能承受这些药品的长时间短缺。基于适应症的药品的关键性的最低等级被指定为是用于其他小适应症治疗的药品（比如用于小病的自我治疗比如咳嗽和感冒）。如果药品注册超过一个适应症基于适应症的关键性有不同的等级，更保守或更高等级的关键性通常应该应用于该产品的评估。例如如果产品一个适应症中分类为医疗上必需的药品，第二个适应症分类为治疗慢性长期疾病，风险策划应该假定产品基于适应症的关键性为最高等级即在这个实例中使用医疗上必需的药品来评估。

除了药品的治疗用途外，排序短缺对患者的影响的第二个维度是替代治疗药品的可及性和可用性。可能需要咨询相关监管机构来确定哪里可能存在该药品的替代药品和它们在哪些市场可用。在没有替代产品可用的地方，尤其对于医疗上必需的药品、生命支持、生命维持或用于治疗急性短期或慢性长期疾病的药品，对患者的风险是最高的（风险等级 A-红色）。所以对这些药品的药品短缺风险的容忍度是最小的；控制这些风险应该确保：

- 1) 重点放在预防短缺上；
- 2) 在未必发生的短缺事件中补救和恢复供应状况至正常的时间应尽可能短；

在替代治疗药品以相似药品或相同药品但有其他用途的形式存在的地方，对患者的风险更低（风险等级 B-黄色）。重要的是确保在短缺事件中这些替代药品对患者而言可以及时地得到来使影响最小化（例如避免治疗上的中断）。

风险的最低等级（风险等级 C-绿色）被指定为用于其他适应症的药品（比如用于自我治疗的小病比如咳嗽和感冒）并且替代药品随手可得，或者药品用于治疗急性短期或慢性长期疾病需要的药品常用于治疗其他疾病但随手可得。

表 6.1.1-2 提供了基于药品的治疗用途和替代药品的可用性为药品指定风险等级的例子。提出的例子仅仅用于做例证的目的，实际的排序可能是多变的。

表 6.1.1-2 基于药品的治疗用途和替代药品的可用性为药品指定风险等级的例子

药品	治疗用途	如果药品不可用的后果	替代药品的可用性	风险等级
治疗肿瘤的靶向生物制品（曲妥珠单抗）	医疗上必需的药品，生命支持或生命维持	死亡或严重的不可逆伤害	无替代药品可用	风险等级 A
抗生素（阿奇霉素或环丙沙星）	医疗上必需的药品，生命支持或生命维持	死亡或严重的不可逆伤害	存在替代产品：相似治疗药品	风险等级 A
糖尿病治疗（胰岛素）	医疗上必需的药品，生命支持或生命维持	死亡或严重的不可逆伤害	存在替代产品：相似治疗药品	风险等级 A
心力衰竭药品（地高辛）	医疗上必需的药品，生命支持或生命维持	死亡或严重的不可逆伤害	需要的药品存在但用于其他用途	风险等级 B
抗癫痫药品	急性短期或慢	严重，可逆的	存在替代产品：相似治	风险等

(安定)	慢性长期疾病	伤害	治疗药品	级 B
血浆蛋白制品	急性短期或慢性长期疾病	严重, 可逆的伤害	需要的药品存在但用于其他用途	风险等级 C
OTC 止咳药 (愈创甘油醚)	小的适应症	不方便	存在替代产品: 相似治疗药品	风险等级 C

6.1.2. 第二步: 评估短缺的可能性

在分级的第二步, 评估药品的短缺的可能性。应该评估可能增加短缺可能性的危害或差距。应该为识别的危害或差距评估当前的控制。在好的地方, 存在对危害的稳健的控制, 这里发生的可能性就是低的。如果对危害只有有限的或者没有控制, 发生的可能性就会增加。历史的发生数据对于某些危害来说可能存在, 这些历史数据应该利用来评估风险的相关可能性。例如, 药品采购可能是评估确定短缺的可能性的控制措施之一。单一的药品或关键原料采购供应商在单一采购的工厂或供应商出现问题事件时会增加短缺发生的可能性。其他控制可能与工艺能力或存货水平有关。高的存货水平会降低发生的可能性, 反之存货低于安全库存会增加短缺发生可能性。

发生可能性的评估常常不是定量的, 这个可以考虑是可接受的因为重要的是评估已识别的危害的控制和理解其短缺发生相关可能性。在描述在本技术报告的风险分级模型中, 推荐使用一个简单的 3 等级 (高、中、低) 的尺度来评估发生的可能性。

6.1.3. 第三步: 评估风险优先等级

在第三步中第一步的输出(比如风险等级 A、B 和 C)结合短缺的可能性被用来确定如表 6. 1. 3-1 中所示的风险优先等级 (1, 2 或 3)。

表 6.1.3-1 评估短缺的可能性和风险优先等级

2. 在每个风险等级上考虑 药品短缺的可能性和 3. 定义优先级		短缺可能性		
		高	中	低
治疗用途 & 如果药品 不可用的 后果	风险等级 A	风险优先级 1	风险优先级 1	风险优先级 2
	风险等级 B	风险优先级 1	风险优先级 2	风险优先级 3
	风险等级 C	风险优先级 2	风险优先级 3	风险优先级 3

没有备用的单个采购来源的药品或没有足够安全库存的药品呈现出最高的风险, 结合风险等级 A 和 B (来自分级的第一步), 形成了最高的风险优先等级 (风险优先级 1)。多个采购来源的有较低能力储备 (比如后备生产工厂生产药品准备时间需要至少六个月) 或备有有效短期存货的药品

有中等发生可能性，结合风险等级 A 和 B）来自分级的第一步），形成了中等的风险优先等级（风险优先等级 2）。多个采购来源并有足够的能力储备（比如备用工厂也在生产或只需要少于四个月就可以准备好来生产该药品）和有足够的存货呈现除了最低的风险，结合风险等级 B 和 C，形成了最低的风险优先等级（风险优先等级 3）。

图 6.1.3-1 展示了一个评估的简单例子。在这个例子中，用于治疗晚期癌症的生物药品当前市场上或临床试验中没有替代药品。这个产品是双重来源的但没有足够的存货储备来覆盖主要的生产或质量问题。对比产品和工艺信息可以得到以下风险要素的等级：

- 1) 药品的治疗用途—医疗上必需的，生命支持或生命维持
--高风险等级
- 2) 替代药品的可用性—不可替代
--高风险等级
- 3) 发生可能性—双重来源，低存货储备
--中等

这些单个的风险等级被用于在图 6.1.3-1 中显示的两步的分级风险分析中。治疗用途和替代药品可用性的高风险分级导致了分级的第一步的高风险等级（风险等级 A）。然后在分级的第二步评估发生可能性为中等。在第三步，风险等级 A 结合药品短缺可能性等级中形成了整个风险优先级 1。给出这个风险优先级后，需要为这个药品开发《药品短缺预防和响应计划》（见第 7 节）。

1.确定对患者的影响			替代药品的可用性		
			没有替代药品存在	有替代药品存在：相似的疗效	需要的产品都存在但有其他用途
治疗用途 & 如果无可用药品的后果	医疗上必需的药品，生命支持或生命维持	如果患者不用该药品治疗会有致命的或严重不可逆的伤害	风险等级 A	风险等级 A	风险等级 B
	急性短期或慢性长期	如果患者不用该药品治疗会有严重伤害但可逆	风险等级 A	风险等级 B	风险等级 C
	其他适应症	如果患者不用该药品治疗会不方便	风险等级 B	风险等级 C	风险等级 C

2.在每个风险等级考虑药品短缺可能性和避免的方法		短缺可能性			
		高	中	低	
3.定义优先级	治疗用途&如果药品不可用的后	风险等级 A	风险优先级 1	风险优先级 1	风险优先级 2
		风险等级 B	风险优先级 1	风险优先级 2	风险优先级 3

果	风险等级 C	风险优先级 2	风险优先级 3	风险优先级 3
---	--------	---------	---------	---------

图 6.1.3-1 应用风险分级模型的例子

6.1.4. 第四步：开发和实施预防风险的控制策略

在分级的第 1-3 步给产品指定了风险优先等级后，适当的风险控制策略（可能在某些情况下可能事先确定了）应该开发并实施。表 6.1.4-1 中提供了每个风险等级的风险控制策略的例子。这些例子并不是全部包含的，企业应该评估和确定药品短缺控制的哪些策略对他们具体产品已识别的风险最有效。在适当的地方，这些策略应该在程序中文件化，并整合进质量体系和/或业务流程中去，并在企业内以一致的方式实施并用《《药品短缺风险登记》》来主动管理。附件 A 提供了创建《药品短缺风险登记》的模板。

基于风险优先等级考虑的某些措施列举如下：

1) 高风险产品（风险优先级 1）

- a) 开发一个价值流程图（起始原料到药品包装和销售）来识别和降低库存和生产的风险着力点。基于当前的控制状态、药品短缺的可能性和能够忍受多长时间的短缺对患者没有负面影响来为每个生产阶段确定合适的库存水平。另外，也应该评估多方采购采购的策略的需求，将业务注意事项考虑进来；关键是高层管理者的参与。
- b) 审核高风险产品和这些高风险产品的物料的高风险供应商的供应商管理控制。当发现在供应商管理控制上存在差距时对这些产品实施控制。PDA 第 54 号技术报告《制药行业和生物技术行业生产中质量风险管理的应用》中提供了评估和管理供应商风险的指导（14）。
- c) 主动创建和维持一个与监管机构、销售渠道和用户交流短缺风险的计划。指南《围绕药品短缺的交流原则》（EFPIA、EGA、AESGP 和 PPTA 联合发布的）提供了交流的原则和协调在生产许可持有者和监管机构间报告和交流由于质量和/或生产中断问题导致的药品短缺的框架（34）。
- d) 实施一个有效的第三阶段持续工艺确证(CPV)或为 CPV 数据持续的工艺确证监控项目，可以有助于在生产问题发生前就识别出它们。

2) 中等风险产品（风险优先等级 2）

- a) 考虑附加的主动库存管理控制和多方采购的成本效益分析；
- b) 考虑为具体的生产工艺绘制价值流程图（VSM）来识别库存压力点和潜在生产问题；
- c) 最低限度确保这些产品的 CPV 计划作为企业药品短缺管理活动的一部分接受额外的审核。

3) 低风险产品（风险优先级 3）

a) 《药品短缺预防和响应计划》不是必需的，但要定期回顾这些风险。

高和中等级风险连同风险控制措施和在《药品短缺风险登记》中的残留风险水平一道应该跟踪、定期回顾和管理。

表 6.1.4-1 风险控制策略的例子

风险优先级	建议的控制
等级 1	1) 适当的存货和安全库存管理 2) 有更高生产能力储备的多地采购 3) 供应商管理控制（见 TR54 的第 5.4 节） 4) 供应链/运输线安全、业务连续性和交流计划 5) 扩展的价值流程图（VSM）
等级 2	1) 考虑多地采购 2) 价值流程图（VSM） 3) 主动的存货管理 4) 工艺能力和稳健的执行（使用质量量度）
等级 3	通常为可接受的风险等级

6.2. 供应链和价值流程图

销售许可持有者有责任确保患者安全、产品质量和产品可用性的风险能够充分的在首尾衔接的产品供应链被管理。除了评估它们的各种供应商的风险和通过供应商管理控制来解决这些风险外，销售许可持有者也应该审核用到的特别是被他们关键供应商用到质量风险管理过程。这个可以帮助这些供应商现场有一个充分的框架（按照 ICH Q9 的原则）来评估和管理他们的质量和符合性风险。

工艺流程图在管理药品短缺风险中一般可以扮演了关键的角色。首尾相连的产品供应流程图示最重要的工具之一，可以利用来管理由于生产和供应问题导致的药品短缺的风险。价值流程图(VSM)（也被称作物料和信息流程图），一个特别强大的工具，生动地显示了产品生产和运输过程的流程并突出了潜在的生产、库存和供应着重点。尽管 VSM 常常用来降低库存量和供应链中的低效，但它也用于保持正确的中间过程库存水平来确保预定的最终产品的库存。为流行病或流感原因保持所需药品协定的库存水平需要是过去使用 VSM 的例子。在这里推荐 VAM 作为帮助主动和被动管理药品短缺的有用的工具。

尽管 VSM（见图 6.2-1）是一个绘制产品和信息流很大的工具，但它不是唯一可用的方法。其他可以用的方法有 DRIVE（定义回顾识别确认执行）、ICOR（输入、输出、控制和资源）、因果图、工艺流程图等。

任何有效的流程图工具都由以下要素组成：

- 1) **团队组成:** 制作流程图的团队应该是交叉职能的并包括通晓生产和供应流程和设备的个人。

最成功的流程图实践应有实验室技术人员和操作人员的参与。流程图需要良好的推动，最好是由客观、中立的个人。

- 2) **计划和准备：**流程图的范围（供应链中当地的地点、地区或更宽）应该提前确定。团队应该流程图建立时间表和目标（在这个例子中，特别针对药品短缺）。该活动有可能成为开发一个《药品短缺预防和响应计划》更大主动权的一部分。
- 3) **评价：**团队应该实施绘图流程的所有步骤并获取过程是如何工作的数据和信息。团队也应该有阅读现有程序和参与质量事件以获取所有着重点的权限。依赖用到的流程图技术，特殊的符号被用于指示时间、库存、问题和需要改进的区域。
- 4) 在当前状态的流程绘制以列出所有的步骤和在流程中切换以后，未来状态的流程可以使用同样的步骤绘制出来以识别将符合产品需要的风险降低措施。
- 5) 为了开发和维持一个有效的《药品短缺预防和响应计划》，需要开发一个基于未来状态流程行动处理差距/风险的行动列表。

6.3. 管理由于技术老化导致的药品短缺风险

由不能完全符合当前的标准或期望的老化或旧的技术引入的生产和质量风险可能会导致药品短缺的可能性增加。所以在生产厂房、工艺、设备或分析方法的生命周期中应该主动地识别并管理这些风险。为了达到 ICH Q10 的目标，持续改进是产品实现和维持控制状态的一个重要要素（16）。欧盟《人用和兽用药品的良好制造规范的指南》第四卷，第一章在对药品的制药质量体系的期望是“产品实现是通过设计、计划、实施、维持和持续改进一个系统来达到有适当质量属性的产品的持续交付来获得的”（36）。此外它还陈述“持续改进是通过对工艺和产品知识的当前水平实施适当的质量改进来推动的”（36）。

升级旧的厂房和技术或实施新的创新技术可能带来常常不是成本相关和避免企业追逐这些策略作为生命周期管理的一部分的多重挑战。可是在老化厂房或技术增加因问题对产品质量、患者安全和/或供应中断的风险的地方，这对生产商处置这些风险来说变得至关重要。

Sterile Manufacturing Value Stream Map Example

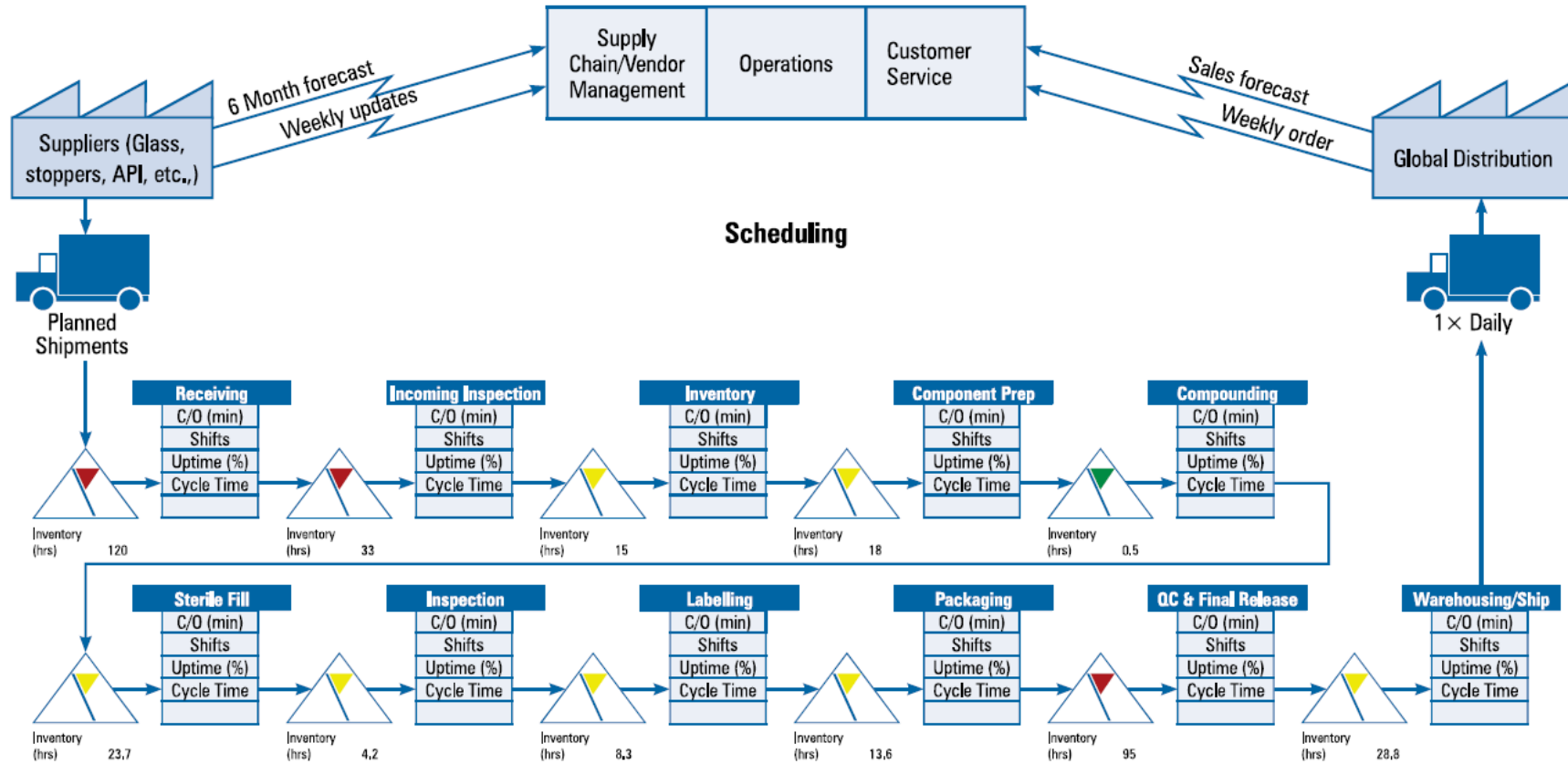


Figure 6.2-1 Example of a Typical Value Stream Map (VSM)

6.3.1. 老化的工厂、工艺和分析技术的原因和影响

生产厂房设施、工艺和分析技术随着时间推移的老化可能不再能够符合性能需求和/或交付期望的产品质量属性。厂房设施、工艺或分析技术为什么变得过时的某些主要原因有：

- 1) 缺乏长期计划和对厂房设施和工艺的再投资/资本重组的重要性的理解。
- 2) 缺乏稳健的工艺知识或新技术的知识/经验对改进的非期望的负面影响的关注。
- 3) 短期精力放在维持或降低成本上，不光包括商品销售的成本也包括资本费用。
- 4) 挑战、长的交货时间和缺乏为全球法规批准的在多个监管机构的协调过程。
- 5) 缺失改变和持续改进的正面的心态、态度和文化。

由于这些原因（或因素）随着时间的推移会发生衰退。例如：

- 1) 作为成本节约的努力企业可能决定对厂房设施或生产工艺重要的设备改用有限的维护计划或降低关键备件的可用性。更低或局部的维护被相信可以节约成本，但是由于缺乏维护或在生产环境的负面趋势导致的崩溃可能会停止生产或导致产品在未来被拒绝放行，在这个点上的成本目前为止更高。
- 2) 大幅降低或消除厂房设施、工艺和/或设备优化和改进活动的有意的决定。从长远来看这种行为可能导致厂房设施和工艺有预期和不符合的高的可变性和高风险。另外老化的厂房设施可能会限制为了符合产品需求增加的产能的能力。
- 3) 错误的假定设备在未来将不会过时设备生产商会继续提供支持。在几乎所有案例中设备都设计有预期的使用寿命。当设备生产商转向更新的模式时，他们常常及时确定一个以后将不再支持旧模式的时间点。次级供应商应该有责任尽可能早地通知设备用户技术状态的任何变化，包括设备淘汰、下一代设备的可用性和备件状态以使用户可以在短缺出现前变更或升级相关的设备。当生产商没有计划好这个设备淘汰时他们常常需要去用很高的成本和损失部分生产时间的方式迅速升级。
- 4) 在某种情况下，工艺和分析技术是为一个产品或结果而设计，在产品或结果上大改变可能与老工艺或产品不相容的。

与老化的工厂、工艺和技术相关的质量和 GMP 符合性差距/风险应该处理即使他们可能是功能性的并没有问题地平稳工作。具有工艺所有者心态的良好培训的人员可能会是这些厂房设施、工艺和分析方法正常运行，但有时间的问题当这些人员调离去其他任务或退休时厂房设施、工艺或分析方法会看到他们首次偏移。当继位者没有适当培训或依赖工艺而不了解其薄弱点时，这些事件尤其会发生。投入金钱在培训合格的人员运行有时主要是手工的这些工艺、设备和方法上是非常重要的。

除了不符合当前的法规期望，老化的工厂、工艺和分析方法的影响可能是有害的并可能导致某

一部分药品生产的完全停止，从而潜在导致药品短缺。工厂、工艺和分析方法的持续维护和改进对于保持特定产品的质量和保证产品的供应是至关重要的。

6.3.2. 老化的工厂和工艺的持续改进

工艺技术和厂房设计是不断发展的。供应商开发和销售新技术的动力主要被行业和对目前的工艺问题寻找新的解决方案的要求所驱动。但是这些解决方案的实施将变得具有挑战性尽管他们由于上面提到的挑战可以带来价值。

考虑到这点，可以理解新技术实施的实例和显示不仅仅是财务可行性的结果也是全面质量和工艺有效性的改进。这样的技术改进的主要例子是一次性使用的工艺技术，它有超越创痛不锈钢设备的多种优点；比如，更快的设备切换，这可以增强生产能力。一次性使用的部件或单元操作可以通过无菌接头或管道焊接连接，但是一次性使用技术的改进已经广泛增强了，不仅针对新工艺也针对现有的工艺，因为使用这种技术的优点胜过了变更通常带来的任何挑战。关于一次性使用系统的更多信息请参考 PDA 第 66 号技术报告《一次性使用系统在制药生产中的应用》(37)。

由技术创新带来的工厂和工艺改进不必跟一次性使用的工艺技术或新的模块化洁净间设计那么引人注目，但可以由现有设备逐步改进到下一代。微妙而持续的改进体现了正确的质量态度和主人翁精神。这样的持续改进活动必然会降低工艺或厂房设施失效的风险并将更可靠和高效地运行，最终会带来成本的降低。

6.3.3. 分析技术的生命周期管理和持续改进

在产品的商业生命周期中，分析技术（比如超高效液相色谱（UHPLC）、质谱分析法、毛细管等点聚焦（cIEF）、毛细管区带电泳（CZE）和毛细管电泳-激光诱导荧光检测（CE-LIF）、快速微生物检测法）正在持续提高。但是，商业化产品的分析控制系统（中控、放行和稳定性测试方法；质量标准/可接受标准和对照品控制）如果真要改进的话是趋向于最低限度的改进。在商业化产品分析控制系统上的缓慢的变更的步伐可能归功于比如高的成本和资源的要求和全球监管环境的复杂性这样的因素。控制系统的改版可能需要两到四年的时间，依赖于他们的程度。对于物理化学性质数据有限的复杂的模块改版甚至可能需要更长时间，新方法的开发是极具挑战性的，或新方法的使用需要实验室中有新设备。虽然开发了新的方法，收集数据为创新建立可接受标准和得到多个监管机构对批准后变更的法规批准也需要时间。

控制系统生命周期的前瞻性的方法对于确保与当代产品知识和行业标准一致是很重要的。另外，例如生产后续生物制剂的企业正使用新的或改进的技术发布创新产品的详细的物化性质。分析控制系统的生命周期管理应该包括定期评审（比如每五年）和不仅只是响应识别的控制系统的的问题，也在日常商业化使用中作为一个例子来检查。

确保分析控制系统处理相关的产品质量属性并能够提供在产品商业化寿命中很好控制这些产品质量属性的保证是很重要的。分析控制系统的定期评估应该确定系统是否可以连续在产品放行和其货架期结束时控制药物成分和产品质量。这些确定应该基于关于分子的当前信息的综合评审，包括相关产品质量属性是否被充分监控，当前生产的过程能力、与过程能力的可接受标准的一致性、与涉及的法规需要和期望的符合性、实现预期目标的能力和当前的分析技术。

控制系统的定期评估应该包括差距或改进机会的评价(比如当一个新的关键质量属性因为在分子上的新的信息被识别出来时，比如抗体依赖性细胞介导的细胞毒性反应；更优的技术可用；或者实施新的法规要求/期望)。这些差距和改进机会应该用于确定新的方法是否需要或当前的方法是否需要修订或淘汰。控制系统什么时候可能需要升级的例子如下：

- 1) 当目前的方法有很高的失败率、低的生产率或分析员人体工程学/成本限制时；
- 2) 方法已经不再适合于控制系统；
- 3) 当前的分析方法验证不再适用；
- 4) 已经存在更好的技术；
- 5) 需要实施新的或换版的质量标准/可接受标准。

目前控制系统测试方法的可接受标准应该针对生产和过程能力(通过批放行数据分析)和稳定性数据(通过年度稳定性和确认批次数据)进行评价。过程能力指数(Cpk)可以测量工艺操作在其质量标准限度内给出工艺可变性的程度(见 PDA 第 59 号技术报告(15))。较大的指数显示了结果将在质量指标限度内的更大的可能性。

放行可接受标准可以通过比较历史批次 95/99 的容差区间和目前可接受标准的比较来评价。如果可接受标准不匹配生产能力，这些指标可能需要改版。药物成分(DS)和制剂产品(DP)货架寿命的可接受标准可以通过分析历史趋势图来评价。

目前的分析控制系统(测试方法、可接受标准或货架寿命质量标准)的改版需要向相关监管机构递交申请。因此这些改版应该尽可能更多地与生产工艺改进、转移和需要法规批准的其他活动整合起来。在描述在下面 6.4 节中的这些变更发生前与相关监管机构尽早地讨论预期的批准后变更的相关报告水平和文件需要将可以促进监管机构和企业能够用可帮助降低药品短缺风险的方式来策划这些变更。

6.4. 通过加快批准后的变更来减少药品短缺

这里有企业什么时候回面临潜在药品短缺的例子，他们可以通过加快他们已经递交给国家监管机构批准的变更的方式来降低风险。这包括布局的同样的产品已经被另一个国家批准的变更。例如，一个公司经历了目前 A 厂房不能满足国家 1 非预期的增加的要求，B 厂房可以生产用同样的生产工艺生产出额外的物料。B 厂房的产品已经被多个国家批准，它也符合国家 1 的 GMP 期望，但是国

家 1 还没有批准 B 厂房。在这个例子中，在国家 1 加快对 B 厂房的批准后变更（PAC）的审核和批准对于降低药品短缺的风险可以是一个可行的替代。本节描述了当能证明患者不会暴露在任何因为变更增加的风险中时如何可以加快 PAC。

当前法规 PAC 流程在不同国家之间在变更分类的等级和用词、变更的文件要求、批准前工厂检查的需要和批准的时间表方面存在很大差异。因为这些原因，企业常常需要依赖于每个国家监管机构什么时候可能批准变更为同一个产品平行地启用多个流程。做这个工作从生产和供应的角度讲在物流上是极具挑战性的，当要求和/或期望的 PAC 批准时间表不符合预测的要求或时间表时可能会导致产品在某些国家缺乏可用性。由于复杂的生产工艺这种状况尤其对于生物制品具有挑战性。当多种变更在同一时间在不同国家评审时这甚至可能变得更复杂。

如果 PAC 的法规批准过程可以协调这显然是有好处的。协调也将促进 ICH Q10 的两大目标持续改进和产品实现。因此，协调将让企业预防来自相关的现有法规流程在抑制改进实施方面的巨大障碍。

企业应该建立一个前瞻性的基于风险和科学的 PAC 管理计划（PAC-MP），重点放在在本技术报告 6.1 节中使用风险分级模型评估为高风险（风险等级 A）的产品。PAC-MP 应该在符合当前保密性期望的前提下主动与相关监管机构分享，并应该包括一个在产品的商业化生命周期中已知的和/或计划的批准后变更的清单（比如新的产品版本，增加新的生产线）。PAC-MP 可能也包括不需要提交任何国家但可以避免药品短缺的变更。然后它应该作为一个现存的文件在产品的商业化生命周期中维护并基于在产品商业化生命周期内识别的变更的需要更新。作为一个实例 PAC-MP 将需要升级来包含可能已经提交给（在某些情况下可能已经批准）其他监管机构的变更及其变更的理由。

为了预防或管理药品短缺企业和监管机构应该积极合作来推动变更的快速审核和批准。在药品短缺期间收到快速审核的潜在可能的变更包括那些可能会导致工艺或产品控制改进（比如新技术、提高过程能力或更灵敏的测试方法）或降低单一供应商依赖性的变更。这些变更必须不会引入对患者安全、产品质量和/或产品有效性的额外的风险。引入创新的变更也应该考虑加快 PAC 审核。企业应该在创新和新技术应用方面受到监管机构的激励。被监管机构用激励方式所鼓励的创新例子有用隔离技术替代传统的开放式工艺、用密闭生产工艺而不是开发式生产工艺、在微生物和外来异物的控制方面的增强、快速微生物方法的引入和降低生产周期时间、提高过程能力、使工艺更有效或增强产品分析能力的技术的实施。

企业和监管机构应该共同工作来推动以下变更的快速审核和批准（假如符合与监管机构商定的可接受的标准而且这些变更不会引入对患者安全、产品质量和/或有效性增加的风险）：

1) 增强的冗余

- a) 可以作为参考的至少在一个重要市场/国家批准过的增加的生产场地或生产线；

-
- b) 增加企业批准的原料和 API 供应商；
 - c) 增加容器/密闭材料 和
 - d) 增加至少在一个参照国家已经批准的剂型。
- 2) 提高的工艺和产品控制
- a) 新的或改进的设备和技术；
 - b) 可以提高过程能力的生产变更； 和
 - c) 新的可以增强产品控制的分析技术，包括外来物质控制；
- 3) 其他类型的变更（假定符合已验证和预设的标准）
- a) 参考标准的变更；
 - b) 新的细胞库的使用；
 - c) 在多功能工厂中增加产品；
 - d) 生产工艺的放大；
 - e) 有支持文件的货架期的延长；
 - f) 不影响产品质量的公用设施（比如空调、洁净蒸汽）或他们的操作的变更；
 - g) 不影响产品质量的设备的变更（设计和/或操作原理）；
 - h) SIP/CIP 的变更；
 - i) 环境监控（EM）项目的变更（比如采样点和频率）， 和
 - j) 清洁方法的变更。

企业应该拓展他们的制药质量体系来处理 PAC 策划和评估，尤其是如何实施风险评估。制药行业应该与监管机构一起工作来开发预定义的全局变更方案（gCPs），这个是可以实现并可以用来作为分类和实施上面列出的不同类型的变更的标准（非产品专用的）模板。和监管机构合作开发的用于不同类型变更的通用的 gCPs 可以有助于标准化制药行业中详细变更类型的活动和要求以便在考虑变更前就能清晰地了解对变更的期望。这将有助于加快 PAC 的审核和批准。这些 gCPs 可能潜在会带来更低的法规报告分类并加快多个监管机构的审核，还可处理个别的监管机构的要求。对不同类型的变更此 gCPs 应该包括验证活动甚至期望应该有可接受标准。

然后每个企业可以在他们产品的 PAC-MP 为每个变更使用 gCP 作为开发相关类型变更提交文件的起点。企业应该与他们具体产品的变更的特定方面一同升级预定的 gCP。变更应该不能对产品质量、安全或有效产生负面影响。企业应该通过 gCP 描述和证明特定产品的变更不会患者带来风险的增加。某些在上面列出的变更可能与潜在的高风险有关。所以重要的是与变更有关的风险要充分地识别、评估和控制。变更的风险评估应该包括在变更递交文件中来证明现场有合适的风险控制措施并可以提供患者安全、产品质量和有效性不会被影响的保证。

7. 《药品短缺预防和响应计划》

如第 6 节描述的那样，风险评估分级产生了基于产品适应症、替代治疗药品的可用性和短缺的可能性为每个产品分配的药品短缺风险优先级。本节将描述《药品短缺预防和响应计划》应该如何基于风险分级的结果来制定。

《药品短缺预防和响应计划》可以提供产品层面上实施药品短缺主动和被动管理的全面的框架。此计划应该为医疗上必需的、生命支持或生命维持药品主动地开发并在监管机构检查时与之分享。如果风险分级已经识别潜在药品短缺风险为风险优先等级 1，用于短期慢性疾病或长期慢性疾病的中等风险产品也可以从《药品短缺预防和响应计划》中获益。

《药品短缺预防和响应计划》对于管理产品在产品的连续改变药品短缺风险概况方面是一个非常有效的机制。药品短缺可能产生药品分流和假冒的潜在机会。所以企业的监督程序可以利用《药品短缺风险登记》作为他们管理由于短缺可能产生的产品分流和假冒风险的流程的有效输入。图 7.0-1 描绘了开发和维持一个《药品短缺预防和响应计划》的步骤。

《药品短缺预防和响应计划》有以下信息组成：

- 1) **识别药品短缺风险：**一个对首尾相连的产品价值链的风险评估—包括显示在图 7.0-2 中的生产操作、储存和运输—应该识别药品短缺的潜在来源。《药品短缺预防和响应计划》应该实施列在《药品短缺风险登记》中的药品短缺风险的管理。



图 7.0-2 首尾相连的产品的价值链

- 2) **评估潜在药品短缺的影响：**应该基于药品适应症做出评估并记录哪些患者人群将会被药品短缺所影响和会产生什么影响。风险分级模型的应用将识别出描述在节 6.2 中风险优先等级。另外临床风险评估将在理解药品短缺的临床影响也大有帮助。
- 3) **风险控制计划（短期和长期）：**本节描述了从产品的首尾相连的风险评估中识别出的控制、风险控制策略将如何前瞻性地控制药品短缺风险、确保产品供应恢复的措施和响应药品短缺并确保迅速恢复药品短缺事件至正常运行的状态。
- 4) **交流计划：**《药品短缺预防和响应计划》应该包括药品短缺的交流计划。EFPIA、EGA、AESGP 和 PPTA 提供了关于药品短缺的交流的指导，包括交流策略可能的触发点。

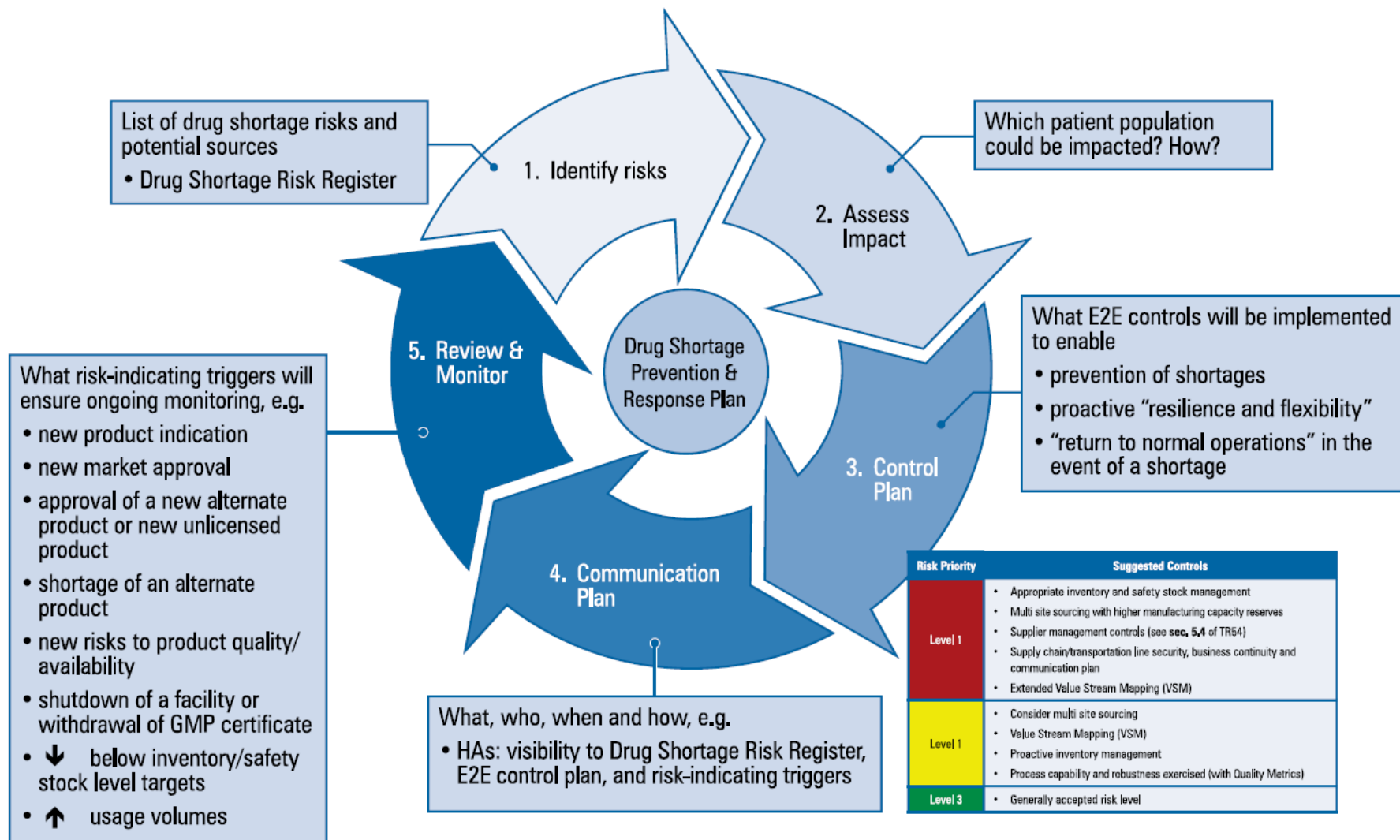


Figure 7.0-1 Developing and Maintaining a Drug Shortage Prevention and Response Plan

5) 风险回顾和监控:《药品短缺预防和响应计划》应该是一个即时的文件，当产品风险概况改变时能够及时回顾和升级。产品风险概况改变的潜在原因包括相同或类似适应症的新产品或新剂型、产品新的适应症或产品新的市场的批准、工厂关闭或 GMP 证书被收回、产品用量的增加或产品存货/安全库存下降到目标水平以下和新的质量或生产问题。《药品短缺预防和响应计划》的前瞻式管理将确保短缺尽可能地提前被降低。

附件 B 提供了《药品短缺预防和响应计划》的模板。

8. 由生产和质量问题引起的药品短缺的反应

多个利益相关方都会受到并需要参与处理药品短缺。根据短缺的原因和等级这些利益相关方包括生产商、监管机构、销售商、药店、医疗健康服务提供者，有时候还包括患者。销售许可持有者向相关监管机构通报潜在的药品短缺的法规责任在欧盟描述在 EU GMP 指令 2003/94/EC，条款 13 中，在美国描述在联邦食品药品化妆品法案第 506C 节中（11,24）。另外欧盟《人用和兽用药品良好生产规范指南》第 4 卷第 5 章中已在第 5.71 节更新以提供在供应受限时的通报的指导（25）。为了推动药品短缺的控制和/或预防并最终确保为患者提供连续的药品供应在企业 and 负责的监管机构之间协同对话是关键。

当对某个国家或地区他们药品中某一个现在或即将发生的短缺反应时企业需要考虑许多事情。制定一个协调沟通机制来向监管机构警戒潜在或存在的短缺对于形成一个对短缺共同的理解是很重要的。EFPIA、EGA、AESPG 和 PPTA 联合开发的指南文件提供了交流的基本原则和在销售许可持有者和监管机构之间报告和交流由于质量和/或生产中断产生的药品短缺的框架（34）。该文件为交流在欧洲批准的国家批准和集中批次的产品的潜在药品短缺事件提出了一个协调的触发点、时间点和接受者。

相关监管机构（基于产品在哪里销售和短缺预计在哪里发生）必须被通报什么时候由于生产和质量问题在药品供应中有意的中断会发生（比如什么时候不能为未来的销售生产常规量的药品）。在表 6.1-1 中基于产品的质量用途和替代治疗的可用性的对患者的风险分级的风险矩阵可以用在确定各种风险等级交流的分级机制中。确定对患者影响、最终的纠正措施和与监管机构交流层级的努力和正式程度应该与对患者的风险相适应。

安全/临床风险评估应该在交流策略中告知以便适当的风险降低行动可以在医疗保健提供和/或患者层面被实施。对于有缺陷的产品（比如哪些潜在缺乏无菌保证的药品），可能需要对比继续使用对患者的临床好处和风险，尤其是当没有替代药品或治疗方法可用时。在做出风险降低决定和在这些情况下恢复至正常生产状态中与监管机构的合作和迅速对话是很重要的。

8.1. 为监管机构汇总的关键风险指示信息

当需要官方参与时企业应该为监管机构汇总关键信息。知道了库存短缺或耗尽的原因不仅会推

动 CAPA 措施的实施，也有助于为短缺开发可行的市场解决方案。基于产品的所有权，重要地是预先清晰地交流监管机构和 1) 生产上或首次销售商；2) 批发商、代理商、贸易商、销售商、重新包装上或重新贴签者；和 3) 提供给患者产品的提供者（例如零售药店、医院药房或药师）之间的职责。

为了在潜在药品短缺事件中有效地交流，描述在文章《质量和生产导致的供应中断，制药企业向监管机构交流的原则》描述数据中的通知内容和格式应该提供给监管机构。这个包括在 MAH 上的细节信息、产品、潜在药品短缺的原因和细节信息、按照风险分级第一步得出的风险等级（A、B 或 C）（图 6.1-1）、短缺预计的持续时间、处理短缺采取/计划的步骤、影响的国家和向其他地方的通报（34）。为了达到与相关监管机构分享对短缺和如何最好地处理的共同的理解，有助于销售许可持有者收集的其他次要信息包括：

1) 患者相关信息

- a) 用药患者的类型（通过疾病、人口统计、年龄、性别、原籍等）。良好临床理解水平对于评估某个患者组是否可能特别会受短缺影响非常重要（比如婴儿、癌症或糖尿病患者）
- b) 问题的规模—例如，可能受影响的患者的数量，短缺的持续时间和哪里问题可能最严重。以下信息可能常常汇总并评估：
 - i. 用此药品治疗的患者每个月可能的数量和可能受短缺或库存耗尽影响患者的百分比（注释：当前的市场份额、产品用法概况和每月处方量对于产品可能对审核也是有用的）
 - ii. 产品每月的销售量和销售量中可能被短缺或库存耗尽影响的比例。
 - iii. 产品供应的短缺是否可能有本地的、地区的或全球影响。

2) 产品是如何在国家或地区销售的。

- a) 如果有的话，产品的一级销售商的名称和地址；
- b) 是否有其他销售商供应此产品（比如二级批发商）；
- c) 产品是仅仅提供给医院还是医院和零售药店都提供；
- d) 产品是否通过其他渠道供应，比如诊所和护士之间，和
- e) 按照法规，平行进口、再包装和重贴标签的机会。

3) 在每个国家或地区的当前库存

- a) 产品目前在国家或地区是否已经脱销；
- b) 产品库存是否不久后（比如在几周或几个月内）就会因为供应问题耗尽；
- c) 产品是否有库存单可用的数量不能满足患者的需求。

这些信息可以帮助确定短缺对患者可能的影响，也帮助确定问题呈现出的风险的等级和是否通

知监管机构。

8.2. 企业和监管机构基于风险的决策

在短缺事件中，有 1) 用在节 6.1 中的分级方法和风险矩阵前瞻性开发的产品的风险评估，并结合 2) 按照上面列出信息汇总的关键风险指示信息，这在决定适当的措施方面变得非常有用。纠正措施可能需要被供应链中除了生产商或销售许可持有者的不同的利益相关方比如在国家或地区的销售许可持有者的分公司、销售中心、药店等所认可。

监管机构需要做出几个决定来响应实际的或即将发生的产品短缺。

- 1) 是要正式参与管理短缺还是参与协调对短缺的响应。描述在节 6.1 中的风险分级方法对决定以下项目很有用：
 - a) 监管机构是否需要直接参与（比如通过直接采取措施、协调响应、制定工作计划和行动项目）
 - b) 此时监管机构是否没有必要直接参与。
 - c) 监管机构是否需要密切监控状况而不是直接参与。
- 2) 是否实施产品的替代供应商的采购。这个决定常常涉及到决定销售许可持有者是否应该被允许进口和为不同的市场供应可能没有在该国家授权的目标产品。此产品可能是为其他市场按批包装的并在那个国家包装和打上标记。包装和产品信息可能用不同于那个国家的语言。重要的是要评估进口产品是否需要再包装和如果要的话评估再包装需要的法规批准和监管的层级。考虑的其他问题包括医疗保健专家建议的未经当局许可的产品是否存在或未经当局许可的不同的但是临床相当的产品是否存在。
- 3) 是否加快批准销售许可持有者递交的使用替代的未经许可的工厂或批准后变更的申请。相关的决定是批准应是有条件的/临时的还是永久的。
- 4) 短缺或库存耗尽将需要哪种交流策略和那些策略将如何确保企业、监管机构、医疗保健专家和/或患者实施适当的风险降低行动。在临床风险评估完整后，监管机构可以决定去建议医疗保健专家去实施某些步骤，比如：
 - a) 优先考虑某组患者超过其他患者（比如已经用此药品治疗过的患者）继续用这种药治疗；
 - b) 对新的（或者全部）病人使用不同的药品或不同的治疗方法；
 - c) 如果产品有缺陷（比如失去无菌保证），当没有替代药品或治疗方法可用时衡量继续用此药对患者的临床效益和风险。

9. 结论

确保 安全、有效的产品不间断地供应给患者的共享的目标正共同促使监管者、立法者、医疗

保健提供者和制药行业开发服务于患者最大利益的解决方案。尽管有挑战性，制药行业应该处理给出的与药品短缺相关的保护患者免受伤害的目标上的关注。在首尾相连的产品价值链中用有效和迅速地与所有相关利益方交流潜在短缺并主动的识别和管理药品短缺风险对于降低药品短缺额风险是至关重要的。

此技术报告提供了企业可以使用的实用的框架。框架由以下内容组成：

- 1) 在产品层面预防和管理有生产和质量问题导致的药品短缺的全面的基于风险的框架；
- 2) 一个可以用于评估药品短缺风险和在产品的生产和销售的价值链中实施适当的控制的风险分级模型；
- 3) 在药品层面尤其是风险等级 A 的药品开发一个《药品短缺风险登记》和一个《药品短缺预防和响应计划》的模板（基于他们的质量用途和替代治疗药品的可用性）。

此技术报告也为行业描述了更主动与监管机构接洽通过使用批准后变更管理计划和协调全球的变更方案来加快多个监管机构审核和批准药品批准后变更的方式来降低药品短缺的风险。这样的方案对企业通过现代化他们厂房和实施新的技术（设备、工艺和分析）来处理由于老化的工厂、工艺和分析技术产生的药品短缺的风险将很有帮助。此报告也借鉴了 EFPIA、EGA、AESPG 和 PPTA 为销售许可持有者和监管机构相互交流开发的指南的内容（34）。

当药品短缺对患者人群的风险出现时，在企业内处理风险的严格、努力和多职能部门合作的程度应该也要增加。这种努力应该伴随着企业和监管机构之间的有效交流来主动地管理药品短缺的风险。

10. 参考文献

1. Quality Guideline Q9: *Quality Risk Management*; International Conference on Harmonisation: 2005. www.ich.org (accessed Sep. 28, 2014).
2. *An Evaluation of Medicines Shortages in Europe with a more in-depth review of these in France, Greece, Poland, Spain, and the United Kingdom*; Birgli® AG: 2013. www.eaepc.org/images/An_evaluation_of_medicines_shortages_in_Europe.pdf (accessed Oct. 5, 2014).
3. Berg, N., et al. *Report on the ISPE 2013 Drug Shortages Survey*; International Society for Pharmaceutical Engineering: Tampa, FL, June 2013. www.ispe.org/drugshortages/2013JuneReport (accessed Oct. 5, 2014).
4. ASPE Issue Brief, *Economic Analysis of the Causes of Drug Shortages*. October 2011. aspe.hhs.gov/sp/reports/2011/DrugShortages/ib.shtml, (accessed Oct. 5, 2014).
5. Gupta, D.; Huang, S-M. *Drug Shortages in the United States: A Critical Evaluation of Root Causes and the Need for Action*. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 2013, 93, 133-135.
6. Woodcock, J.; Wosinska, M. *Economic and Technological Drivers of Generic Injectable Drug Shortages*. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 2013, 93, 170-176.
7. Fox, E.; Tyler, L. *Call to Action: Finding Solutions for the Drug Shortage Crisis in the United States*. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 2013, 93, 145-147.
8. *Reflection Paper on Medicinal Product Supply Shortages Caused by Manufacturing/ Good Manufacturing Practice Compliance Problems*, EMA/590745/2012, 22; European Medicines Agency: 2012. www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2012/11/WC500135113.pdf (accessed Oct. 5, 2014).
9. *Reflection Paper on Medicinal Product Supply Shortages Caused by Manufacturing/ Good Manufacturing Practice Compliance Problems, Implementation Plan*, EMA/708575/2012, 23; European Medicines Agency: 2012. www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2012/11/WC500135114.pdf (accessed Oct. 5, 2014).
10. *Strategic Plan for Prevention and Management of Drug Shortages*, U.S. Food and Drug Administration: 2013. www.fda.gov/downloads/drugs/drugsafety/drugshortages/ucm372566.pdf (accessed Oct. 5, 2014).
11. *Federal Food, Drug, and Cosmetic Act Chapter V: Drugs and Devices Section 506C [21 U.S.C. 356c]: Discontinuance or Interruption in the Production of Life-Saving Drugs*; U.S. Food and Drug Administration: 1997. www.fda.gov/regulatoryinformation/legislation/federalfooddrugandcosmeticactfdact/fdactchaptervdrugsanddevices/default.htm (accessed Oct. 5, 2014).
12. *EudraLex, COMMISSION DIRECTIVE 2003/94/EC of 8 October 2003 laying down the principles and guidelines of good manufacturing practice in respect of medicinal products for human use and investigational medicinal products for human use*. European Commission: 2003. europa.eu/legislation_summaries/internal_market/single_market_for_goods/pharmaceutical_and_cosmetic_products/l23111_en.htm (accessed Oct. 5, 2014).
13. Ramnarine, E., et al. *Preventing and Managing Drug Shortages*. *PDA Letter*. Apr. 2014, 36-39.
14. *Technical Report No. 54: Implementation of Quality Risk Management for Pharmaceutical and Biotechnology Manufacturing Operations*; Parenteral Drug Association: 2012. www.pda.org/bookstore (accessed Aug. 15, 2014).
15. *Technical Report No. 59: Utilization of Statistical Methods for Production Monitoring*; Parenteral Drug Association: 2012. www.pda.org/bookstore (accessed Aug. 15, 2014).
16. *Quality Guideline Q10: Pharmaceutical Quality System*; International Conference on Harmonisation: 2010. www.ich.org (accessed Oct. 5, 2014).
17. *Report to Congress: First Annual Report on Drug Shortages for Calendar Year 2013*. U.S. Food and Drug Administration: 2014. www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/DrugShortages/UCM384892.pdf (accessed Oct. 5, 2014).
18. *EFPIA Good Practice, Reducing Risk for Drug Products Shortages*. October 2013 www.efpia.eu/uploads/Modules/Mediroom/drugshortage_goodpractice_oct2013.pdf (accessed Oct. 5, 2014).
19. *Guidance for Industry, Changes to an Approved NDA or AND*; U.S. Food and Drug Administration: 2004. www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm077097.pdf.
20. U.S. Code of Federal Regulations Title 21 Part 314.70(d)(ii) and (vii): *Applications for FDA Approval to Market a New Drug*. www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/CFRSearch.cfm?fr=314.70 (accessed November 20, 2014).
21. *Rx-360. An International Pharmaceutical Supply Chain Consortium*. www.rx-360.org/AlertsNews/Rx360Newsletters/Rx360NewsNovember2010/MessagefromChair/tabid/211/Default.aspx.
22. *Manual of Policies and Procedures, 4190.1 Rev. 2 - ; FDA Center for Drug Evaluation and Research; Policy and Procedures, Office of the Center Director, Drug Shortage Management*; U.S. Food and Drug Administration: 2014 www.fda.gov/downloads/AboutFDA/ReportsManualsForms/StaffPoliciesandProcedures/ucm079936.pdf (accessed Oct. 5, 2014).

-
23. Permanent Discontinuance or Interruption in Manufacturing of Certain Drug or Biological Products, Food and Drug Administration, 4160-01-P, Docket No. FDA-2011-N-0898, 04. Nov. 2013 (accessed Oct. 5, 2014).
 24. Federal Food, Drug, and Cosmetic Act Section 506C(h)(2) Discontinuance or Interruption in the Production of Life-Saving Drugs; U.S. Food and Drug Administration: 1997. (accessed Oct. 5, 2014).
 25. Eudralex, *The Rules Governing Medicinal Products In the European Union: Volume 4, EC Guidelines to Good Manufacturing Practice (GMP) for Human and Veterinary Medicinal Products—Part I, Chapter, 5. Production*; European Commission: 2005 ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-4/pdfs-en/cap5en.pdf (accessed Oct. 5, 2014).
 26. FDA Drug Shortages Database: Current and Resolved Drug Shortages and Discontinuations Reported to FDA. www.accessdata.fda.gov/scripts/drugshortages/default.cfm (accessed Oct. 5, 2014).
 27. American Society of Health-System Pharmacists, *Drug Shortages*. www.ashp.org/menu/DrugShortages (accessed Sep. 28, 2014).
 28. Canadian Drug Shortage Database. www.drugshortages.ca/drugshortagehome.asp (accessed Oct. 5, 2014).
 29. Multi-Stakeholder Toolkit: A Toolkit for Improved Understanding and Transparency of Drug Shortage Response in Canada, 2013. www.drugshortages.ca/CMFiles/MSSC_Multi-Stakeholder_Toolkit_EN.FINAL.pdf (accessed Oct. 5, 2014).
 30. MHRA Defective Medicines Report Centre. www.mhra.gov.uk/Safetyinformation/Howwemonitorthesafetyofproducts/Medicines/DefectiveMedicinesReportCentre/index.htm (accessed Sep. 28, 2014).
 31. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) Home Page. www.bfarm.de/lieferengpaesse (accessed Sep. 28, 2014).
 32. Swissmedic, *Communications Regarding the Safety of Medicines*. www.swissmedic.ch/?lang=en (accessed Sep. 28, 2014).
 33. KNMP Farmanco Home Page. www.farmanco.knmp.nl/ (accessed Sep. 28, 2014).
 34. EFPIA, EGA AESGP, PPTA, Quality and Manufacturing Driven Supply Disruptions, Industry Communication Principles to Authorities, 2014 in press.
 35. Eudralex, *The Rules Governing Medicinal Products In the European Union: Volume 4, EC Guidelines to Good Manufacturing Practice (GMP) for Human and Veterinary Medicinal Products—Part I, Chapter 1: Pharmaceutical Quality System*; European Commission: 2012. ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-4/vol4-chap1_2012-06_en.pdf (accessed Oct. 5, 2014).
 36. *Technical Report No. 66: Application of Single-Use Systems in Pharmaceutical Manufacturing*; Parenteral Drug Association: 2014. www.pda.org/bookstore (accessed Oct. 15, 2014).

11. 附件 A

公司名		《药品短缺风险登记》(模板)										日期:
ID	产品和疗效	潜在药品短缺风险	风险来源	可能影响的国家/地区	影响的内部区域	初始风险等级	风险指标	计划的风险控制行动	风险控制后的风险等级	人员职责	状态	完成时间
唯一的引用数字	识别产品和疗效	用报纸头条大标题描述的风险; 如果可行引用	根本原因或评估标题	可能影响的国家/地区	短缺影响的所有场地/地点分公司和职能区域	风险优先值 (RPN) 或指示是高还是中	药品短缺潜在和滞后的指标	计划的降低行动(如果可行提供 CAPA 编号)	估计在降低后的 RPN 或残留风险是高还是中	谁负责执行降低行动	“计划” “进行中” “延迟” 或“完成”	完成推荐行动的目前的时间表(dd.mm.yy)

12. 附件 B

企业企 标	《药品短缺预防和响应计划》（模板） 风险分级方法应用于药品短缺的主动管理
----------	---

通过评估产品分类、短缺对患者的影响和用于预防或降低风险从头到尾的控制完成每个剂型的分级模型。使用表格主动地识别预防短缺的方法或被动地响应短缺。

A. 基础数据

原料药名 称		制剂名称	
剂型及效 力		联系人和联 系信息	

B. 评估对患者影响的风险等级（A、B 或 C）

基于产品的治疗用途和替代药品的可用性用以下的标准给风险等级按 A、B、C 评分。

			替代药品的可用性		
			没有替代 药品存在	有替代药品存 在：相似的疗 效	需要的产品都存 在但有其他用途
治疗用 途 & 如 果无 可用 药品 的 后 果	医疗上必需的 药品，生命支 持或生命维持	如果患者不用该药 品治疗会有致命的 或严重不可逆的伤 害	风险等级 A	风险等级 A	风险等级 B
	急性短期或慢 性长期	如果患者不用该药 品治疗会有严重伤 害但可逆	风险等级 A	风险等级 B	风险等级 C
	其他适应症	如果患者不用该药 品治疗会不方便	风险等级 B	风险等级 C	风险等级 C

C. 基于短缺的可能性的风险优先级（1，2，3）

基于在 B 节中识别的风险等级（A、B、C）和短缺的可能性，用以下的标准指明风险优先等级（1、2、3）。

		短缺可能性		
		高	中	低
治疗用途&如 果药品不可用	风险等级 A	风险优先级 1	风险优先级 1	风险优先级 2
	风险等级 B	风险优先级 1	风险优先级 2	风险优先级 3

的后果	风险等级 C	风险优先级 2	风险优先级 3	风险优先级 3
-----	--------	---------	---------	---------

D. 主动预防药品短缺的计划中的风险控制活动

基于潜在的风险优先等级（1、2、3），描述需要建立的控制、交流计划（在短缺事件中）和其他注意事项。

风险优先等级	建议的控制	将要建立的控制	（在短缺事件中的）交流计划	其他注意事项
风险优先等级 1	1) 适当的存货和安全库存管理 2) 有更高生产能力储备的多地采购 3) 供应商管理控制（见 TR54 的第 5.4 节） 4) 供应链/运输线安全、业务连续性和交流计划 5) 扩展的价值流程图（VSM）			
风险优先等级 2	1) 考虑多地采购 2) 价值流程图（VSM） 3) 主动的存货管理 4) 工艺能力和稳健的执行（使用质量量度）			
风险优先等级 3	通常为可接受的风险等级			

E. 被动响应药品短缺的计划中的风险控制活动

开发一个被动的在药品短缺事件中实施药品短缺响应计划（如果需要与相关药监机构讨论这个计划）。

- 识别短缺或库存损耗（检查所有申请）的原因：
 - 商业问题（比如非预期的产品需求）
 - 生产问题（如生产困难）
 - 供应链问题（比如可用的活性成分或辅料少、运输延迟）
 - 不会影响已经放行到市场上批次 GMP/GDP 问题
 - 可能会影响已经放行到市场上批次的 GMP 问题
 - 会导致产品召回或供应限制的质量缺陷问题
 - 法规批准的非预期的延迟（比如销售许可的更新、变化、转移）
 - 其他问题_____
- 按照 B 节（附上风险评估附件）评估短缺对于患者的风险，包括预期的短缺

的持续时间和可能会被短缺影响的患者组（比如婴儿、糖尿病患者）

3. 基于上面 D 节生成(附上附件)一个短期行动计划和/或与相关监管机构讨论会在近期包含的处理短缺的行动（比如当有替代治疗药品可用时）。
4. 基于短缺的性质执行交流计划（34）。
5. 基于上面 D 节生成（附上附件）一个长期行动计划来包含恢复产品供应至正常状态需要的行动和时间表。

F. 风险回顾和更新

识别回顾和更新《药品短缺预防和响应计划》的触发点。

检查会驱动回顾和升版《药品短缺预防和响应计划》的触发点：

- 新的药品适应症
- 新的市场批准
- 新的替代或未经当局许可的药物的批准
- 替代药品出现短缺
- 对产品质量或可用性的新的风险
- 工厂关闭或 GMP 证书被收回
- 存货或安全库存水平低于目标水平
- 药品用量的增加
- 其他（提供细节）_____

G. 需要的批准

姓名	职位和部门	签名	日期
	人员职责		
	QA 决策者		
	高层管理职能		

法规指南中文版分享及获取方式



用手机扫描上面的二维码，即可进入微信公众号主界面，已关注的朋友点击”进入公众号“，然后回复下表中的关键词既可以获取；未关注的进入公众号界面后，点击”关注“，关注成功后进入点击”进入公众号“，然后回复以下关键词即可获取。

获取方法很简单，试试吧！说不定还有很多意外的收获呢！！

回复关键词	可获取的中文版文件
IS09001	IS09001 2015 版中文版
DQ	PDA TR68 中文版
PDE	EMA:在共用设施中生产不同药品使用风险识别建立健康暴露限度指南中文版
WGDP	WHO 良好的数据和记录规范（征求意见稿）中文版
MAPP	MAPP 中文版（基于风险的药品生产）
TR54	PDA TR54 中文版及解读、附录案例（在制药和生物技术行业制造过程中实施质量风险管理）
E2500	E2500-07 制药和生物制药制造系统和设备的技术要求、设计和确证标准指南（中文版
045	基于风险的偏差管理、基于风险的变更控制
PAC	APIC:处理原料药中不溶性物质和外来颗粒的指南
TR39	PDA TR39 中文版
预告	PDA TR58(翻译中)
	ICH M7（编辑中）